

Bibliographic Fields

Document Identity

(19)【発行国】

日本国特許庁(JP)

(12)【公報種別】

公開特許公報(A)

(11)【公開番号】

特開2001-226269(P2001-226269A)

(43)【公開日】

平成13年8月21日(2001. 8. 21)

(19) [Publication Office]

Japan Patent Office (JP)

(12) [Kind of Document]

Unexamined Patent Publication (A)

(11) [Publication Number of Unexamined Application]

Japan Unexamined Patent Publication 2001- 226269 (P2001-226269A)

(43) [Publication Date of Unexamined Application]

Heisei 13*August 21* (2001.8.21)

Public Availability

(43)【公開日】

平成13年8月21日(2001. 8. 21)

(43) [Publication Date of Unexamined Application]

Heisei 13*August 21* (2001.8.21)

Technical

(54)【発明の名称】

メラニン凝集ホルモン拮抗剤

(51)【国際特許分類第7版】

A61K 31/55

9/00

A61P 3/04

3/10

5/04

9/10 101

19/02

C07D401/12

401/14

【FI】

A61K 31/55

9/00

A61P 3/04

3/10

5/04

9/10 101

19/02

(54) [Title of Invention]

MELANIN COHESION HORMONE ANTAGONIST

(51) [International Patent Classification, 7th Edition]

A61K 31/31

9/00

A61P 3/04

3/10

5/04

9/10 101

19/02

C07D401/12

401/14

[FI]

A61K 31/31

9/00

A61P 3/04

3/10

5/04

9/10 101

19/02

C07D401/12

401/14

【請求項の数】

15

【出願形態】

OL

【全頁数】

88

【テーマコード(参考)】

4C0634C0764C086

【Fターム(参考)】

4C063 AA01 AA03 BB08 CC19 CC23 DD10
EE01 4C076 CC21 CC30 CC42 4C086 AA01
AA02 AA03 BC38 GA07 MA01 NA14 NA15
ZA45 ZA70 ZA96 ZC03 ZC35 ZC54

Filing

【審査請求】

未請求

(21)【出願番号】

特願2000-46827 (P2000-46827)

(22)【出願日】

平成12年2月18日 (2000. 2. 18)

Parties**Applicants**

(71)【出願人】

【識別番号】

000002934

【氏名又は名称】

武田薬品工業株式会社

【住所又は居所】

大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号

Inventors

(72)【発明者】

【氏名】

石原 雄二

C07D401/12

401/14

[Number of Claims]

15

[Form of Application]

OL

[Number of Pages in Document]

88

[Theme Code (For Reference)]

4C0634C0764C086

[F Term (For Reference)]

4C063 AA01 AA03 BB08 CC19 CC23 DD10 EE01 4C076
CC21 CC30 CC42 4C086 AA01 AA02 AA03 BC 38 GA07
MA01 NA14 NA15 ZA45 ZA70 ZA96 ZC03 ZC35 ZC54

[Request for Examination]

Unrequested

(21) [Application Number]

Japan Patent Application 2000- 46827 (P2000- 46827)

(22) [Application Date]

2000 February 18* (2000.2.18)

(71) [Applicant]

[Identification Number]

000002934

[Name]

**TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD. (DB
69-053-8228)**

[Address]

Osaka Prefecture Osaka City Chuo-ku Doshu-cho 4-Chome
1-1

(72) [Inventor]

[Name]

Ishihara Yuji

【住所又は居所】

茨城県つくば市二の宮1丁目12番30号 エミ
ンス二の宮305

(72)【発明者】

【氏名】

鈴木 伸宏

【住所又は居所】

茨城県つくば市大字谷田部1077番地50

(72)【発明者】

【氏名】

竹河 志郎

【住所又は居所】

茨城県つくば市梅園2丁目5番地3 梅園スクエ
アB棟305号

Agents

(74)【代理人】

【識別番号】

100114041

【弁理士】

【氏名又は名称】

高橋 秀一（外1名）

Abstract

(57)【要約】

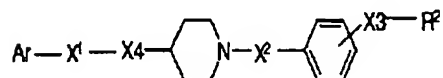
【課題】

肥満症の予防・治療剤などとして有用なメラニン
凝集ホルモン拮抗剤を提供する。

【解決手段】

式(I)

【化1】



[式中、Ar は置換基を有していてもよく、縮合し
ていてもよい芳香環を;X¹は置換基を有してい
てもよく、主鎖の原子数が1ないし5である2価の
鎖状基を;X⁴は結合手等を;X²は結合手等を;X³
は結合手等を;R²は塩基性置換基を示す。]で表
される化合物またはその塩を含有してなるメラ
ニン凝集ホルモン拮抗剤。

[Address]

Ibaraki Prefecture Tsukuba City Ninomiya 1-Chome 12*30*
[eminensu] Ninomiya 305

(72) [Inventor]

[Name]

Suzuki Nobuhiro

[Address]

Ibaraki Prefecture Tsukuba City Oaza Yatabe 1077address 50

(72) [Inventor]

[Name]

Takekawa Shiro

[Address]

Ibaraki Prefecture Tsukuba City Umezono 2-5 3 Umezono
Square Btower 305*

(74) [Attorney(s) Representing All Applicants]

[Identification Number]

100114041

[Patent Attorney]

[Name]

Takahashi Hidekazu (1 other)

(57) [Abstract]

[Problems to be Solved by the Invention]

useful melanin cohesion hormone antagonist is offered as
prevention and treatment agent etc of obesity .

[Means to Solve the Problems]

Formula (I)

[Chemical Formula 1]

Containing compound or its salt which is displayed with [In
Formula, Ar it is possible to have possessed
substituent ,aromatic ring which is possible to condense;
X¹ has been allowed to have possessed
substituent , chain basis of bivalent where number of atoms of
main chain is 1 to 5 ; as for X⁴ bond etc; as for
X² bond etc; as for X³ bond etc; as

ニン凝集ホルモン拮抗剤。

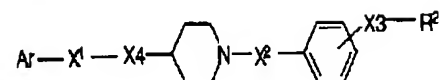
Claims

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(I)

【化 1】



[式中、Ar は置換基を有していてもよく、縮合していてもよい芳香環を示し;X¹ は置換基を有していてもよく、主鎖の原子数が 1 ないし 5 である 2 価の鎖状基を示し;X⁴ は結合手または置換基を有していてもよい 2 価の非環式炭化水素基を示し、X⁴ は Ar と結合していてもよく、また、Ar が置換基を有する場合には、X⁴ は該置換基と結合していてもよく;X² は結合手、CO または置換基を有していてもよい 2 価の非環式炭化水素基を示し;X³ は結合手または置換基を有していてもよい 2 価の非環式炭化水素基を示し;R² は塩基性置換基を示す。]で表される化合物またはその塩を含有してなるメラニン凝集ホルモン拮抗剤。

【請求項 2】

Ar が式

【化 2】



[式中、R¹ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基または置換基を有していてもよい複素環基を;A 環は置換基を有していてもよいベンゼン環を;B' 環はオキシ基でさらに置換されていてもよい 5 ないし 9 員の含窒素複素環を示す]で表される基である請求項 1 記載の剤。

【請求項 3】

Ar が式

【化 3】

for R² the basic substituent is shown.], melanin cohesion hormone antagonist . which becomes

[Claim(s)]

[Claim 1]

Formula (I)

[Chemical Formula 1]

Containing compound or its salt which is displayed with [In Formula, Ar it is possible to have possessed substituent ,aromatic ring which is possible to condense is shown and; X¹ has been allowed to have possessed substituent , chain basis of bivalent where number of atoms of main chain is 1 to 5 showing; X⁴ shows acyclic hydrocarbon group of bond or optionally substituted bivalent , is possible to connect X⁴ with Ar, in addition when, Ar has the substituent , said substituent to be possible to connect X⁴; X² the acyclic hydrocarbon group of bond , CO or optionally substituted bivalent is shown and; X³ shows the acyclic hydrocarbon group of bond or optionally substituted bivalent and; R² shows basic substituent .], melanin cohesion hormone antagonist . which becomes

[Claim 2]

Ar formula

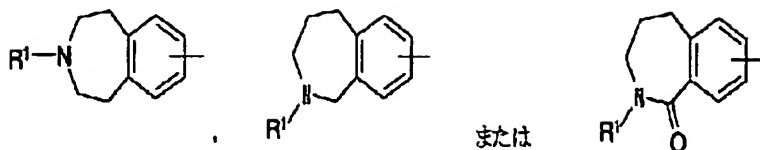
[Chemical Formula 2]

agent . which is stated in Claim 1 which is a group which is displayed with [In Formula, as for R¹ hydrogen atom , optionally substituted hydrocarbon group , acyl group or optionally substituted heterocyclic group ; as for the A ring optionally substituted benzene ring ; as for B' ring with oxo group furthermore the optionally substitutable 5 or nitrogen-containing heterocycle of 9 members it shows]

[Claim 3]

Ar formula

[Chemical Formula 3]



[式中、 R^1 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基または置換基を有していてもよい複素環基を示す]で表される基である請求項 1 記載の剤。

【請求項 4】

X^1 が CO または O である請求項 1 記載の剤。

【請求項 5】

X^4 が C_{1-3} アルキレンである請求項 1 記載の剤。

【請求項 6】

X^2 が CO または $(CH_2)_p$ (p は 1 ないし 3 の整数を示す)である請求項 1 記載の剤。

【請求項 7】

X^3 が結合手または $(CH_2)_q$ (q は 1 ないし 3 の整数を示す)である請求項 1 記載の剤。

【請求項 8】

R^2 で示される塩基性置換基が、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよい 5 ないし 7 員環状アミノ基、置換基を有していてもよいアミジノ基、置換基を有していてもよいグアニジノ基、または置換基を有していてもよい 5 ないし 6 員含窒素複素環基である請求項 1 記載の剤。

【請求項 9】

R^2 が、それぞれ 1 ないし 2 個の C_{1-6} アルキルで置換されていてもよいアミノ基、5 ないし 7 員環状アミノ基、アミジノ基、または 4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル基である請求項 1 記載の剤。

【請求項 10】

Ar が式

【化 4】

agent . which is stated in Claim 1 which is a group which is displayed with [In Formula, $R^{sup>1</sup>}$ shows hydrogen atom , optionally substituted hydrocarbon group , acyl group or optionally substituted heterocyclic group]

[Claim 4]

agent . which is stated in Claim 1 where $X^{sup>1</sup>}$ is CO or O

[Claim 5]

agent . which is stated in Claim 1 where $X^{sup>4</sup>}$ is $C^{sub>1-3</sub>}$ alkylene

[Claim 6]

agent . which is stated in Claim 1 where $X^{sup>2</sup>}$ is CO or $(CH^{sub>2</sub>})^{sub>p</sub>}$ (p shows integer of 1 through 3 .)

[Claim 7]

agent . which is stated in Claim 1 where $X^{sup>3</sup>}$ is bond or $(CH^{sub>2</sub>})^{sub>q</sub>}$ (q shows integer of 1 through 3 .)

[Claim 8]

basic substituent which is shown with $R^{sup>2</sup>}$, agent . which is stated in Claim 1 which is a optionally substituted amino group , optionally substituted 5 to 7 member cyclic amino group , optionally substituted amidino group , optionally substituted guanidino group , or a optionally substituted 5 or 6 members nitrogen-containing heterocyclic group

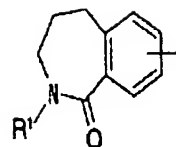
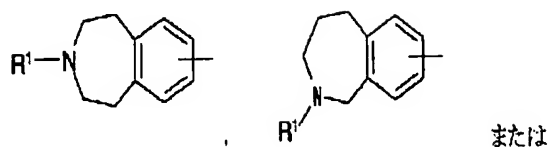
[Claim 9]

$R^{sup>2</sup>}$, respectively with $C^{sub>1-6</sub>}$ alkyl of 1 or 2 optionally substitutable amino group , 5 to 7 member cyclic amino group , amidino group , or 4 and 5 -dihydro -1H-2- imidazolyl group agent . which is stated in Claim 1 which is

[Claim 10]

Ar formula

[Chemical Formula 4]



[式中、 R^1 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基または置換基を有していてもよい複素環基を示す]で表される基; X^1 が CO または O; X^4 が C_{1-3} アルキレン; X^2 が CO または CH_2 ; X^3 が結合手または CH_2 ;かつ R^2 がジメチルアミノ、ジエチルアミノ、アミノ、N-メチルアミノ、4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリルまたは1-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリルである請求項 1 記載の剤。

【請求項 11】

R^1 が、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、ニトロ、シアノおよびヒドロキシから選ばれる置換基を 1 ないし 3 個有していてもよい C_{7-16} アラルキル基である請求項 10 記載の剤。

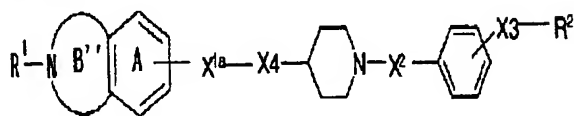
【請求項 12】

メラニン凝集ホルモンに起因する疾患の予防・治療剤である請求項 1 記載の剤。

【請求項 13】

式(Ia)

【化 5】



[式中、 R^1 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基または置換基を有していてもよい複素環基を示し;A 環は置換基を有していてもよいベンゼン環を示し;B'環は 1 または 2 個のオキシ基でさらに置換された 5 ないし 9 員の含窒素複素環を示し; X^{1a} は O、 NR^{3a} 、S、SO、 SO_2 、 SO_2NR^{3a} 、 $SO_2NHCONR^{3a}$ 、 $SO_2NHC(=NH)NR^{3a}$ 、CS、 $CR^{3a}R^{3b}$ 、 $C=CR^{3a}R^{3b}$ 、 $C=N-R^{3a}$ または $CONR^{3a}$ (ここで、 R^{3a} および R^{3b} はそれぞれ独立して、水素原子、シアノ基、ヒドロキシ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ基を示す。)を示し; X^4 は結合手または置換基を有していてもよい 2 価の非

group; $X^{sup>1</sup>}$ which is displayed with [In Formula, $R^{sup>1</sup>}$ shows hydrogen atom, optionally substituted hydrocarbon group, acyl group or optionally substituted heterocyclic group] CO or O; $X^{sup>4</sup>}$ the $C^{sub>1-3</sub>}$ alkylene; $X^{sup>2</sup>}$ CO or $CH^{sub>2</sub>}$; $X^{sup>3</sup>}$ bond or $CH^{sub>2</sub>}$; and $R^{sup>2</sup>}$ the dimethylamino, diethyl amino, amidino, N- methyl amidino, 4, 5-dihydro -1H-2- imidazolyl or 1 -methyl -4, 5-dihydro -1H-2- imidazolyl agent . which is stated in Claim 1 which is

[Claim 11]

$R^{sup>1</sup>}$, halogen atom, halogenation $C^{sub>1-6</sub>}$ alkyl, halogenation which is possible to be done substituent which is chosen from $C^{sub>1-6</sub>}$ alkoxy, nitro, cyano and hydroxy which are possible to be done 1 through 3 agent . which is stated in Claim 10 which is a $C^{sub>7*16</sub>}$ aralkyl group which it is possible to have possessed

[Claim 12]

agent . which is stated in Claim 1 which is a prevention and treatment agent of disorder which originates in melanin cohesion hormone

[Claim 13]

Formula (Ia)

[Chemical Formula 5]

compound or its salt . which is displayed with [In Formula, $R^{sup>1</sup>}$ shows hydrogen atom, optionally substituted hydrocarbon group, acyl group or optionally substituted heterocyclic group and; A ring shows optionally substituted benzene ring and; B' ring 1 or 2 furthermore are substituted shows nitrogen-containing heterocycle of 5 or 9 members which with oxo group ;; as for the $X^{sup>1a</sup>}$ O, $NR^{sup>3a</sup>}$, S, SO, $SO^{sub>2</sub>}$, $NR^{sup>3a</sup>}$, $SO^{sub>2</sub>}$ NR^{3a}, $SO^{sub>2</sub>}$ NHCONR^{3a}, $SO^{sub>2</sub>}$ NHC(=NH)NR^{3a}, cs, $CR^{sup>3a</sup>}R^{sup>3b</sup>}$, $C=CR^{sup>3a</sup>}R^{sup>3b</sup>}$, $C=N-R^{sup>3a</sup>}$ または $CONR^{sup>3a</sup>}$ (ここで、 R^{3a} および R^{3b} はそれぞれ独立して、水素原子、シアノ基、ヒドロキシ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ基を示す。)を示し; X^4 は結合手または置換基を有していてもよい 2 価の非

環式炭化水素基を示し、 X^4 はA環と結合していてもよく、また、A環が置換基を有する場合には、 X^4 は該置換基と結合していてもよく; X^2 は結合手、COまたは置換基を有していてもよい2価の非環式炭化水素基を示し; X^3 は結合手または置換基を有していてもよい2価の非環式炭化水素基を示し; R^2 は塩基性置換基を示す。]で表される化合物またはその塩。

【請求項 14】

請求項 13 記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬組成物。

【請求項 15】

請求項 13 記載の化合物のプロドラッグ。

Specification

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、医薬、より詳しくは食欲抑制剤、肥満症の予防・治療剤などとして有用なメラニン凝集ホルモン拮抗剤に関する。

また、本発明は、メラニン凝集ホルモン拮抗剤などとして有用な新規ペリジン誘導体に関する。

【0002】

【従来の技術】

摂食行動はヒトを含め、多くの生物にとって、欠くことのできない行為である。

そのため、摂食行動に異常をきたすと正常な生命活動に狂いが生じ、疾患につながる場合が多い。

近年、食事環境の変化に伴い、肥満が社会的な問題になりつつある。

肥満はさらに糖尿病、高血圧、動脈硬化症などの生活習慣病の重大なリスクファクターであるだけでなく、体重増加がひざなどの関節に過度の負担を与えることにより、関節炎や疼痛をもたらすことも広く知られている。

R^{3a} or $CONR^{3a}$ (Here, R^{3a} and R^{3b} becoming independent respectively, show hydrogen atom, cyano group, hydroxyl group, amino group, C_{1-6} alkyl group or C_{1-6} alkoxy group.) showing; X^4 shows acyclic hydrocarbon group of bond or optionally substituted bivalent, is possible to connect X^4 with A ring, in addition when, A ring has the substituent, said substituent to be possible to connect X^4 ; X^2 the acyclic hydrocarbon group of bond, CO or optionally substituted bivalent is shown and; X^3 shows the acyclic hydrocarbon group of bond or optionally substituted bivalent and; R^2 shows basic substituent.]

【Claim 14】

Containing compound or its salt which is stated in Claim 13, pharmaceutical composition. which becomes

【Claim 15】

prodrug. of compound which is stated in Claim 13

【Description of the Invention】

【0001】

【Technological Field of Invention】

As for this invention, pharmaceutical, furthermore as for details it regards the useful melanin cohesion hormone antagonist as prevention and treatment agent etc of appetite suppressant, obesity.

In addition, this invention regards useful novel piperidine derivative as melanin cohesion hormone antagonist etc.

【0002】

【Prior Art】

It is a behavior which feeding behavior cannot include human lack for themany organism.

Because of that, when abnormality is caused to feeding behavior, deviation occurs in normal life activity, when it is connected to disorder is many.

Recently, attendant upon change of meal environment, obesity is becoming societal problem.

obesity has widely been informed also that arthritis and ache are brought furthermore not only it is a serious risk factor of diabetes, hypertension, arteriosclerosis or other lifestyle disease, by fact that weight gain gives excessive burden to knee or other joints.

また、ダイエットブームなどにより、減量を望む潜在人口も多い。

一方、遺伝的あるいはストレスなどの神経症などが原因で起きる過食症などの摂食障害も多数報告されている。

そのため、肥満の予防・治療剤あるいは摂食抑制剤の開発研究が古くから活発に進められており、中枢性食欲抑制薬としてはマジンドール (mazindol) が市販されている。

一方、レプチンに代表される食欲調節因子が最近数多く見出されつつあり、これらの食欲調節因子の働きを制御する新たな抗肥満薬あるいは食欲抑制薬の開発が進められている。

なかでもメラニン凝集ホルモン(以下、MCH と略記することもある)は、視床下部由来のホルモンで、食欲亢進作用を有することが知られている。

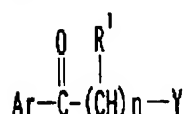
さらに、MCH ノックアウトマウスは日常行動が正常であるにもかかわらず、正常マウスと比べて、摂食量が有意に減少し、かつ体重も軽いことが報告されている[ネイチャー-(Nature)、396 巻、670 頁、1998 年]。

【0003】

ピペリジン誘導体としては、例えばコリンエステラーゼまたはアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有する以下の化合物が報告されている。

1) EP-A-607864(特開平 7-206845)に記載の下式化合物またはその塩。

【化 6】



{式中、Ar は少なくとも一つの複素環が縮合した三環式縮合ベンゼン環基であって、置換基を有していてもよく、n は 2 ないし 10 の整数を示し、R¹ は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基であって、n の繰返しにおいて異なってもよく、Y はそれぞれ置換基を有していてもよい 4-ピペリジニル基、1-ピペラジニル基または 4-ベンジル-1-ピペリジニル基を示す}

具体例としては、8-[3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-オキソプロピル]-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ [3,2,1-ij] キノリン -4- オン、1-(1,2,2a,3,4,5-ヘキサヒドロベンズ [cd] インドー

In addition, potential population which desires reduced amount with diet boom etc, it is many.

On one hand, also hyperphagia or other feeding disorder where genetic or stress or other neurologic disease etc occurs with cause is reported large number.

Because of that, prevention and treatment agent of obesity or developmental research of feeding deterrent is advanced for a long time actively, mazindol (mazindol) is marketed as central anorexigenic drug.

On one hand, appetite regulation factor which is represented in leptin is being many discovered recently, development of new antiobesity drug or anorexigenic drug which controls function of these appetite regulation factor is advanced.

As for melanin cohesion hormone (Below, MCH there are also times when you briefly describe.), with hormone of hypothalamus derivation, it is known even among them that it possesses appetite accentuation effect.

Furthermore, daily conduct is normality of in spite, in comparison with normal mouse, feeding amount significantly to decrease MCH knock-out mouse, it is reported at same time that also body weight is light, [Nature (Nature), 396 volumes, 670 page, 1998].

【0003】

As piperidine derivative, below possessing for example cholinesterase or acetyl cholinesterase inhibition, compound is reported.

1) formula below compound or its salt, which is stated in European Patent -A-607864 (Japan Unexamined Patent Publication Hei 7-206845)

[Chemical Formula 6]

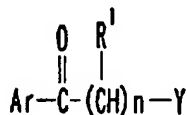
{In Formula, Ar in tricyclic fused benzene ring basis where heterocycle of the at least one condenses, has been allowed to have possessed substituent, the n shows integer of 2 or 10, R^{>1} with hydrocarbon group which is possible to have possessed hydrogen atom or substituent, may differ at time of repeating n, Y shows respective optionally substituted 4-bipyridinyl group, 1-piperazinyl group or 4-benzyl-1-bipyridinyl group }

As embodiment, 8-[3-[1-(phenylmethyl)-4-bipyridinyl]-1-oxo propyl]-1,2,5 and 6-tetrahydro-4H-pyrrolo [3,2 and 1-ij] quinoline-4-on, 1-(1,2 and 2a,3,4,5-hexahydro benz [cd] indole-6-yl)-3-[1-

ル-6-イル)-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-プロパノンなどが記載されている。

2) EP-A-655451(特開平 7-309835)に記載の下式化合物またはその塩。

【化 7】

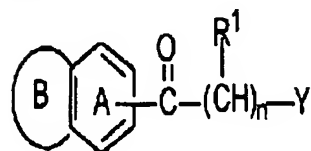


〔式中、Ar は置換基を有していてもよい四環系縮合複素環基を示し、n は 1 ないし 10 の整数を示し、R¹ は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基であって、n の繰返しにおいて異なってもよく、Y はそれぞれ置換基を有していてもよいアミノ基または含窒素飽和複素環基を示す〕

具体例として、3-[3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-オキソプロピル]-7,11b,12,13-テトラヒドロ-5H-イソインドロ[2,1-b][2]ベンズアゼピン-7-オン、2-[1-オキソ-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-4,5,7a,8,9,10,11,11a-オクタヒドロ-6H-ピリド[3,2,1-jk]カルバゾール-6-オンなどが記載されている。

3) EP-A-567090(特開平 6-206875)に記載の下式化合物またはその塩。

【化 8】



〔式中、A 環はさらに置換基を有していてもベンゼン環を、B 環は同一または異なるヘテロ原子を 2 個以上含む非芳香性複素環であって、置換基を有していてもよく、R¹ は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基であって、n の繰返しにおいて異なってもよく、Y は置換基されていてもよいアミノ基または置換基されていてもよい含窒素飽和複素環基を、n は 1 ないし 10 の整数を示す〕

具体例として、3-[1-(フェニルメチル)ピペリジン-4-イル]-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-ベンズオキサゼピン-7-イル)-1-プロパノンなどが記載されている。

(phenylmethyl) - 4 -bipyridinyl] - 1 -propanone etc is stated.

2) formula below compound or its salt . which is stated in European Patent -A-655451 (Japan Unexamined Patent Publication Hei 7-309835)

[Chemical Formula 7]

{In Formula, Ar shows optionally substituted tetracyclic condensed heterocyclic group , n shows integer of 1 or 10, R¹ with hydrocarbon group which is possible to have possessed hydrogen atom or substituent , may differ at time of repeating n, Y shows respective optionally substituted amino group or nitrogen-containing saturated heterocycle basis }

As embodiment , 3 - [3 - [1 - (phenylmethyl) - 4 -bipyridinyl] - 1 -oxo propyl] - 7 and 11 b, 12, 13-tetrahydro-5H- [isoinodoro] [2 and 1 -b] [2] benz azepine -7-on , 2- [1 -oxo -3- [1 - (phenylmethyl) - 4 -bipyridinyl]] - 4, 5 and 7 a, 8, 9, 10, 11, 11a-octa hydro -6H-pyrido [3, 2 and 1 -jk] carbazole -6-on etc are stated.

3) formula below compound or its salt . which is stated in European Patent -A-567090 (Japan Unexamined Patent Publication Hei 6-206875)

[Chemical Formula 8]

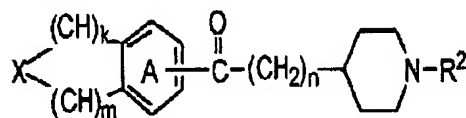
{In Formula, as for A ring even when furthermore having possessed substituent , benzene ring , as for B ring with nonaromatic heterocycle which identical or different heteroatom 2 or more is included, it is possible to have possessed substituent , the R¹ with hydrocarbon group which is possible to have possessed hydrogen atom or substituent , may differ at time of repeating n, As for Y amino group or substituent which substituent is possible to be done nitrogen-containing saturated heterocycle basis which is possible to be done, as for n integer of 1 or 10 it shows }

As embodiment , 3 - [1 - (phenylmethyl) piperidine -4- yl] - 1 - (2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1, 4- benz oxazepine -7-yl) - 1 -propanone etc is stated.

いる。

4)EP-A-487071(特開平 5-140149)に記載の下式化合物またはその塩。

【化 9】

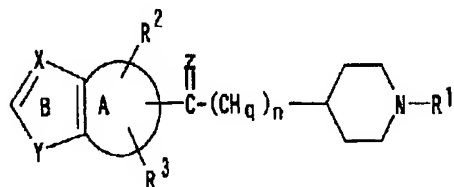


〔式中、XはR¹-N<(R¹は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよいアシル基を示す)、酸素原子または硫黄原子を示し、R²は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、環 A は置換基を有していてもよいベンゼン環を、k は 0~3 の整数を、m は 1~8 の整数を、n は 1~6 の整数を示す〕

具体例として、3-[1-(フェニルメチル)ピペリジン-4-イル]-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-1-プロパノン、3-[1-(フェニルメチル)ピペリジン-4-イル]-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-8-イル)-1-プロパノンなどが記載されている。

5)WO 93/07140 に記載の下式化合物またはその塩。

【化 10】



〔式中、環 A はベンゾ、チエノ、ピリド、ピラジノ、ピリミド、フラノ、セレノ、ピロロ、チアゾロまたはイミダゾロを示し、R¹は、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシおよびハロゲンから選ばれる置換基を 1 ないし 2 個それぞれ有していてもよいフェニル、フェニル-C₁₋₆アルキル、シンナミルまたはヘテロアリールメチル(該ヘテロアリールとしては、イミダゾロ、チアゾロ、チエノ、ピリドまたはイソオキサゾロ等を示す)を示し、R² および R³ はそれぞれ、i)水素原子、ii)C₁₋₆アルコキシまたは iii)フッ素、ベンジルオキシ、ヒドロキシ、フェニル、ベンジル、ハロゲン、ニトロ、シアノおよび式:CO₂R⁴、CONHR⁴、NR⁴R⁵、NR⁴COR⁵ または SO₂CH₂Ph(式中、R⁴およびR⁵はそれぞれ、水素原子または C₁₋₆アルキルを示すか、NR⁴R⁵の R⁴

4) formula below compound or its salt . which is stated in European Patent -A-487071 (Japan Unexamined Patent Publication Hei 5-140149)

[Chemical Formula 9]

{In Formula, X R¹-N<(R¹ shows hydrogen atom , optionally substituted hydrocarbon group or optionally substituted acyl group .), shows oxygen atom or sulfur atom , R² shows hydrocarbon group which is possible to have possessed hydrogen atom or substituent , as for the ring A optionally substituted benzene ring , as for k integer of 0 - 3, as for m integer of 1 - 8, as for n integer 1 - 6 shows }

As embodiment , 3 - [1 - (phenylmethyl) piperidine -4- yl] - 1 - (2 and 3 -dihydro -1H-indole -5-yl) - 1 -propanone , 3 - [1 - (phenylmethyl) piperidine -4- yl] - 1 - (2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-1- benz azepine -8-yl) - 1 -propanone etc is stated.

5) formula below compound or its salt . which is stated in WO 93/07140

[Chemical Formula 10]

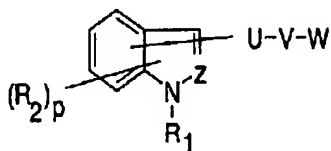
{In Formula, ring A benzo , thieno , pyrido , pyrazino , [pyrimido] , [furano] , to show seleno , pyrrolo , thiazolo or the imidazolo , to show phenyl , phenyl -C₁₋₆alkyl , cinnamyl or heteroaryl methyl (As said heteroaryl , imidazolo , thiazolo , thieno , pyrido or iso oxazolo etc is shown.) which substituent which is chosen from C₁₋₆alkyl , C₁₋₆alkoxy and halogen 1 or 2 respectively is possible to have possessed R¹ , R² and R³ respectively i) hydrogen atom , ii) C₁₋₆alkoxy or iii) fluorine , benzyloxy , hydroxy , phenyl , benzyl , halogen , nitro , cyano and formula: substituent which is chosen from group which is displayed with the CO₂R⁴ , CONHR⁴ , NR⁴R⁵ , NR⁴COR⁵ , SO₂CH₂Ph,

および R^5 は、隣接する窒素原子と共に窒素原子を少なくとも 1 個含む 4 ないし 8 員環(環の他の構成原子は炭素、酸素または窒素)を形成、 NR^4COR^5 の R^4 および R^5 は隣接する窒素原子および炭素原子と共に 4 ないし 8 員ラクタム環を形成、および p は 0、1 または 2 を示す)で表される基から選ばれる置換基を 1 ないし 3 個有しているもよい C_{1-6} アルキルを示し、または R^2 および R^3 は隣接する炭素原子と共に 5 ないし 6 員環(環の構成原子は、炭素、窒素および酸素から選ばれ、例えばメチレンジオキシ、エチレンジオキシまたはラクタム環が挙げられる)を形成、 X は窒素または CH を示し、 Y は酸素、硫黄または NR^6 を示し、 R^6 は i) 水素原子、ii) C_{1-6} アルキル、iii) COC_{1-6} アルキルまたは iv) C_{1-4} アルキルを 1 ないし 5 個有しているもよい SO_2 -フェニルを示し、 n は 1 ないし 4 の整数を示し、 q はそれぞれ 1 または 2 を示し、 Z は酸素または硫黄を示す]

具体例としては、1-(2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-プロパノン、1-(6-メチルベンゾ[b]チエ-2-イル)-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-プロパノン、1-(6-メチルインドール-2-イル)-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-プロパノンなどが記載されている。

6) EP-A-562832(特開平 6-41070)に記載の下式化合物またはその塩。

【化 11】



[式中、 R_1 および R_2 は、それぞれ水素原子、下記置換基群 A より選択された基、または下記置換基群 A より選択された 1 ないし 3 個の置換基(同一又は異なって)をそれぞれ有しているもよいアリール基、アラルキル基、アラルキルオキシカルボニル基、アリールアミノ基、アリールアミノアルキル基、複素環基、複素環アルキル基もしくは複素環アミノアルキル基、 p は 1 ないし 3 の整数を示す。; U は式: $-CO-$ または $-CH(OR_3)-$ で

$NR^{⁴}COR^{⁵}$ or $SO^{_p}CH^{₂}Ph$ (In Formula, $R^{⁴}$ and $R^{⁵}$ respectively show hydrogen atom or $C^{₁₋₆}$ alkyl, or $R^{⁴}$ and $R^{⁵}$ of $NR^{⁴}R^{⁵}$ with nitrogen atom which is adjacent 4 or 8 -member ring where at least one it includes nitrogen atom form (As for other constituent atom of ring carbon, oxygen or nitrogen), with nitrogen atom and carbon atom which are adjacent 4 or 8-member lactam ring form $R^{⁴}$ and $R^{⁵}$ of $NR^{⁴}COR^{⁵}$, And p shows 0, 1 or 2.) 1 through 3 to show $C^{₁₋₆}$ alkyl which it is possible to have possessed, or $R^{²}$ and $R^{³}$ with adjacent carbon atom to form 5 or 6 members ring (constituent atom of ring is chosen from carbon, nitrogen and oxygen, for example methylene dioxy, ethylene dioxy or lactam ring is listed), X to show nitrogen or CH , as for the Y oxygen, sulfur or $NR^{⁶}$ showing, It shows $SO^{₂}$ -phenyl which i) hydrogen atom, ii) $C^{₁₋₆}$ alkyl, iii) $COC^{₁₋₆}$ alkyl or iv) $C^{₁₋₄}$ alkyl 1 to 5 is possible to have possessed $R^{⁶}$, n shows integer of 1 to 4, the q shows 1 or 2 respectively, Z shows oxygen or sulfur }

As embodiment, 1 - (2 -methyl -1H-benzimidazole -5-yl) - 3 - [1 - (phenylmethyl) - 4 -bipyridinyl] - 1 -propanone, 1- (6 -methyl benzo [b] pyridinyl) - 1 -propanone, 1- (6 -methyl indole -2- yl) - 3- [1 - (phenylmethyl) - 4 -bipyridinyl] - 1 -propanone etc is stated.

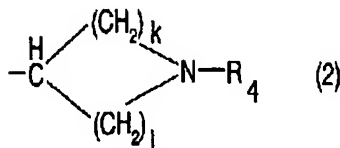
6) formula below compound or its salt . which is stated in European Patent -A-562832 (Japan Unexamined Patent Publication Hei 6-41070)

[Chemical Formula 11]

{In Formula, as for $R^{₁}$ and $R^{₂}$, from respective hydrogen atom, below-mentioned substituent group A 1 through 3 which is selected as for aryl group, aralkyl group, aralkyloxy carbonyl group, aryl amino group, aryl amino alkyl group, heterocyclic group, heterocycle alkyl group or heterocycle amino alkyl group ; p respectively has been allowed to have possessed substituent (alike or different) integer of 1 through 3 is shown from basis or the below-mentioned substituent group A which is selected. ;

表わされる基(式中、 R_3 は水素原子または水酸基の保護基を示す); V は式: $-(CH=CH)_m-(CH_2)_n-$ で表わされる基(式中、 m は 0 ないし 2、 n は 0 ないし 7 の整数を示す。但し、 m および n が同時に 0 であることはない); W は環内窒素原子上に V と結合点を有する含窒素複素環基、式]

【化 12】



で表わされる基(式中、 k および l は同一又は異なって 1 ないし 4、 R_4 は後記の R_5 および R_6 と同意義を有する); 前記一般式(2)において、環アルキレン基が 5 ないし 6 員環を形成するとき、該 5 ないし 6 員環中のエチレン基と 1 ないし 2 個のベンゼン環が縮合してなる基、又は式: $-\text{NR}_5\text{R}_6$ で表わされる基(式中、 R_5 および R_6 はそれぞれ、水素原子、下記置換基群 A より選択される基、または下記置換基群 A より選択された 1 ないし 3 個の置換基(同一又は異なって)をそれぞれ有していてもよいアリール基、アリールカルボニル基、アラルキル基、複素環基もしくは複素環アルキル基を示す。)を示す。

置換基群 A: 低級アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、複素環基、アラルキル基、ハロゲン原子、アミノ基、低級アルキルアミノ基、アリールアミノ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノアルキル基、低級アルキルアミノアルキル基、ニトロ基、シアノ基、スルフォニル基、低級アルキルスルフォニル基、ハロゲノアルキルスルフォニル基、低級アルカノイル基、アリールカルボニル基、アリールアルカノイル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ハロゲノ低級アルキル基、N-低級アルキニル、N-シアノアミノ基、N-低級アルキニルおよび N-メチルアミノメチル基]

具体例としては、1-メチル-3-[3-(1-ベンジル-4-ピペリジル)プロピオニル]インドール、1-メチル-3-[3-[1-(3-フルオロベンジル)-4-ピペリジル]プロピオニル]-5-フルオロインドール、1-メチル-3-[3-[1-(2-クロロベンジル)-4-ピペリジル]プロピ

As for U formula: $-\text{CO}-$ or $-\text{CH}(\text{OR}_{₃})-$ with group which is displayed (In Formula, $\text{R}_{₃}$ shows protecting group of hydrogen atom or hydroxy group.); as for V group which is displayed with type: $-(\text{CH}=\text{CH})_m-(\text{CH}_{₂})_n-$ (In Formula, as for m 0 or 2, as for n integer of 0 or 7 is shown. However, there are not times when m and n 0 is simultaneous.); as for W nitrogen-containing heterocyclic group, system which possesses V and bonding point on endocyclic nitrogen atom }

[Chemical Formula 12]

When ring alkylene group forms 5 or 6 members rings so group which is displayed (In Formula, as for k and l as for alike or different 1 to 4, $\text{R}_{₄}$ same meaning as $\text{R}_{₅}$ and $\text{R}_{₆}$ of postscript it possesses); in aforementioned General Formula (2), ethylene group in said 5 or 6 members ring and benzene ring of 1 or 2 condensing, group (In Formula, $\text{R}_{₅}$ and $\text{R}_{₆}$ 1 through 3 which is selected show aryl group, aryl carbonyl group, aralkyl group, heterocyclic group or heterocycle alkyl group respectively has been allowed to have possessed substituent (alike or different) from basis or below-mentioned substituent group A which respectively, is selected from hydrogen atom, below-mentioned substituent group A.) which is displayed with basis or formula: $-\text{NR}_{₅}\text{R}_{₆}$ which becomes is shown.

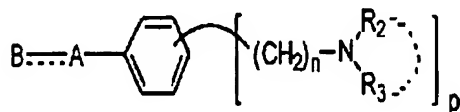
substituent group A: lower alkyl group, cycloalkyl group, aryl group, heterocyclic group, aralkyl group, halogen atom, amino group, lower alkyl amino group, aryl amino group, amino lower alkyl group, lower alkyl amino alkyl group, lower alkynyl amino alkyl group, nitro group, cyano group, sulfonyl group, lower alkyl sulfonyl group, halogeno alkyl sulfonyl group, lower alkanoyl group, aryl carbonyl group, aryl alkanoyl group, lower alkoxy group, lower alkoxy carbonyl group, halogeno lower alkyl group, N-lower alkynyl, N-cyano amino group, N-lower alkynyl and N-methylamino methyl group *

As embodiment, 1-methyl-3-[3-(1-benzyl-4-bipyridyl)propanoyl] indole, 1-methyl-3-[3-[1-(3-fluoro benzyl)-4-bipyridyl]propanoyl]-5-fluoro indole, 1-methyl-3-[3-[1-(2-chloro benzyl)-4-bipyridyl]propanoyl] indazole etc is stated.

オニル]インダゾールなどが記載されている。

7)EP-A-0378207 に記載の下式化合物またはその塩。

【化 13】

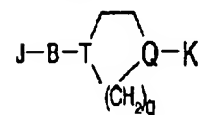


〔式中、B は置換されていてもよい飽和又は不飽和の 5~7 員アザ複素環状基を示し、A は結合手又は炭化水素残基、オキソ基もしくはヒドロキシ基で置換されていてもよいアルキレン基又はアルケニレン基を示し、……は単結合もしくは二重結合を示し(但し、A が結合手を表すときは、……は単結合を表す)、R₂ および R₃ はそれぞれ独立して水素原子もしくは置換基を有していてもよい炭化水素残基を示す(但し、同時に水素原子ではない)又は、隣接する窒素原子とともに環状アミノ基を形成してもよく、n は 0、1 又は 2 を示し、p は 1 又は 2 を示す〕

具体例として、3-[1-(フェニルメチル)ピペリジン-4-イル]-1-[4-(ピロリジン-1-イル)フェニル]-1-プロパノン、1-[4-(N,N-ジメチルアミノ)フェニル]-3-[1-(フェニルメチル)ピペリジン-4-イル]-1-プロパノンなどが記載されている。

8)EP-A-296560(特開昭 64-79151)に記載の下式化合物またはその塩。

【化 14】



〔式中、J は(a)置換若しくは無置換の次に示す基;(1)フェニル基、(2)ピリジル基、(3)ピラジル基、(4)キノリル基、(5)シクロヘキシル基、(6)キノキサリル基または(7)フリル基、(b)フェニル基が置換されていてもよい次の群から選択された一価または二価の基;(1)インダニル、(2)インダノニル、(3)インデニル、(4)インデノニル、(5)インダンジオニル、(6)テトラロニル、(7)ベンズスベロニル、(8)インダノリル、(9)式〕

【化 15】

etc isstated.

7) formula below compound or its salt . which is stated in European Patent -A-0378207

[Chemical Formula 13]

{In Formula, B shows optionally substitutable saturated or unsaturated 5~7-member aza heterocyclic basis, A shows optionally substitutable alkylene group or alkenylene group with bond , or hydrocarbon residue , oxo group or hydroxyl group * * * shows single bond or double bond and (However, when A displays bond , * * * single bond is displayed.), R₂ and R₃ becoming independent respectively, show hydrogen atom or optionally substituted hydrocarbon residue or, (However, it is not a hydrogen atom simultaneously.) or, With nitrogen atom which is adjacent it is possible to form cyclic amino group , the n shows 0, 1 or 2, p shows 1 or 2 }

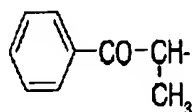
As embodiment , 3 - [1 - (phenylmethyl) piperidine -4- yl] - 1 - [4 - (pyrrolidine -1- yl) phenyl] - 1 -propanone , 1 - [4 - (N, N- dimethylamino) phenyl] - 3 - [1 - (phenylmethyl) piperidine -4- yl] - 1 -propanone etc isstated.

8) formula below compound or its salt . which is stated in European Patent -A-296560 (Japan Unexamined Patent Publication Showa 64-79151)

[Chemical Formula 14]

{In Formula, as for J basis which (a) substituted or unsubstituted is shown next; basis of monovalent or divalent where (1) phenyl group , (2) pyridyl group , (3) pyrazyl group , (4) quinolyl group , (5) cyclohexyl group , (6) quinoxalyl group or (7) furyl group , (b) phenyl group is selected from optionally substitutable following group; (1) indanyl , (2) [indanoniru] , (3) indenyl , (4) [indenoniru] , (5) indane dionyl , (6) [tetoraroniru] , (7) [benzusuberioniru] , (8) [indanoniru] , Formula (9) }

[Chemical Formula 15]



で示される基、(c)環状アミド化合物から誘導される一価の基、(d)低級アルキル基、または(e)式 $R_1-CH=CH-$ (式中、 R_1 は水素原子または低級アルコキシカルボニル基を意味する) で示される基を意味する。

B は式 $-(\text{CHR}_2)_n-$ で示される基、

式 $-\text{CO}-(\text{CHR}_2)_n-$ で示される基、

式-NR₃-(CHR₂)_n-(式中、R₃は水素原子、低級アルキル基、アシル基、低級アルキルスルホニル基、置換されていてもよいフェニル基またはベンジル基を意味する)で示される基、

式 $-CO-NR_4-(CHR_2)_n-$ (式中、 R_4 は水素原子、低級アルキル基またはフェニル基を意味する) で示される基、式 $-CH=CH-(CHR_2)_n-$ で示される基、式 $-O-COO-(CHR_2)_n-$ で示される基、式 $-O-CO-NH-(CHR_2)_n-$ で示される基、式 $-NH-CO-(CHR_2)_n-$ で示される基、式 $-CH_2-CO-NH-(CHR_2)_n-$ で示される基、式 $-(CH_2)_2-CO-NH-(CHR_2)_n-$ で示される基、式 $-C(OH)H-(CHR_2)_n-$ で示される基 (以上の式中、 n は 0 または 1~10 の整数を意味する。 R_2 は式 $-(CHR_2)_n-$ で示されるアルキレン基が置換基を持たないか、または 1 つまたは 1 つ以上のメチル基を有しているような形で水素原子またはメチル基を意味する)、式 $=(CH-CH=CH)b-$ (式中、 b は 1~3 の整数を意味する) で示される基、式 $=CH-(CH_2)c-$ (式中、 c は 0 または 1~9 の整数を意味する) で示される基、式 $=(CH-CH)d-$ (式中、 d は 0 または 1~5 の整数を意味する) で示される基、式 $-CO-CH=CH-CH_2-$ で示される基、式 $-CO-CH_2-C(OH)H-CH_2-$ で示される基、式 $-C(CH_3)H-CO-NH-CH_2-$ で示される基、式 $-CH=CH-CO-NH-(CH_2)_2-$ で示される基、式 $-NH-$ で示される基、式 $-O-$ で示される基、式 $-S-$ で示される基、ジアルキルアミノアルキルカルボニル基または低級アルコキシカルボニル基を意味する。

So group which is shown with univalent radical, (d) lower alkyl group, or Formula (e) $R₁-CH=CH-$ (In Formula, $R₁$ means hydrogen atom or lower alkoxy carbonyl group) which is induced from group, (c) cyclic amide compound which is shown is meant.

As for B formula - group , which is shown with $(\text{CHR}_{2})_n$ -

Formula -CO- group , which is shown with
(CHR₂) n-

Formula -NR₃- group, which is shown with (CHR₂) n- (In Formula, R₃ means hydrogen atom, lower alkyl group, acyl group, lower alkyl sulfonyl group, optionally substitutable phenyl group or benzyl group)

Formula -CO-NR₄- group , system which is shown with (CHR₂) n- (In Formula, R₄ means hydrogen atom, lower alkyl group or phenyl group)-CH=CH- group , system which is shown with (CHR₂) n- -O-COO- the group , system which is shown with (CHR₂) n- -O-CO-NH- group , system which is shown with (CHR₂) n- -NH-CO- group , system which is shown with (CHR₂) n- -CH₂-CO-NH- group , system which is shown with (CHR₂) n- - group , system which is shown with (CH₂) ₂-CO-NH- (CHR₂) n- -C (OH) group which is shown with H- (CHR₂) n- (In Formula above, n means integer of 0 or 1 ~10.

Formula above means integer 0 or 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9

R₂ formula - alkylene group which is shown with (CHR₂) n- doesnot have substituent , or, means hydrogen atom or methyl group in kind of form which haspossessed methyl group of one or one or more), group , system which is shown with type = (CH-CH=CH) b- (In Formula, b means integer 1 - 3)=CH- the group , system which is shown with group , type = (CH-CH) d= (In Formula, d means integer of 0 or 1 ~5) which isshown with (CH₂) c- (In Formula, c means integer of 0 or 1 ~9) group , system which is shown with -CO-CH=CH-CH₂-CO-CH₂-C group , system which is shown with (OH) H-CH₂- -C the group , system which is shown with (CH₃) H-CO-NH-CH₂- -CH=CH-CO-NH- is shown with the(CH₂) ₂- group , system which group , system which is shown with -NH- group , system which isshown with -O- group , dialkyl amino alkyl carbonyl group or lower alkoxy

T は窒素原子または炭素原子を意味する。

Q は窒素原子、炭素原子または式 $>N \rightarrow O$ で示される基を意味する。

K は水素原子、置換若しくは無置換のフェニル基、フェニル基が置換されてもよいアリールアルキル基、フェニル基が置換されていてもよいシナミル基、低級アルキル基、ピリジルメチル基、シクロアルキルアルキル基、アダマンタンメチル基、フリルメチル基、シクロアルキル基、低級アルコキシカルボニル基またはアシル基を意味する。

q は 1~3 の整数を意味する。

式中、..... は単結合もしくは二重結合を意味する。

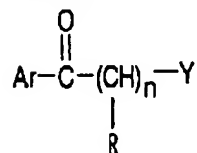
]

具体例として、1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、N-[4'-(1'-ベンジルピペリジン)エチル]-2-キノキサリンカルボン酸アミド、4-[4'-(N-ベンジル)ピペリジン]-p-メトキシブチロフェノン、1-[4'-(1'-ベンジルピペリジン)エチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンツアゼピン-2-オンなどが記載されている。

また、ピペリジン誘導体としては、例えば熱産生促進作用を有する以下の化合物が報告されている。

9) WO 98/46590 に記載の下式化合物またはその塩。

[化 16]



{式中、Ar は置換基を有していてもよく、縮合していてもよいフェニル基を示し、n は 1 ないし 10 の整数を示し、R は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基であって、n の繰り返しにおいて異なってもよく、また R が Ar または Ar の置換基と結合していてもよく、Y は置換基を有していてもよいアミノ基または置換基を有していてもよい含窒素飽和複素環基を示す。}

具体例として、3-[[4-[3-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-4-オキソブチル]-1-ピペリジニル]メチ

carbonyl group which is shown with -S- is meant.

T means nitrogen atom or carbon atom .

Q means group which is shown with nitrogen atom , carbon atom or type $>N \rightarrow O$.

As for K phenyl group , phenyl group of hydrogen atom , substituted or unsubstituted optionally substitutable arylalkyl basis, phenyl group means optionally substitutable cinnamyl group , lower alkyl group , pyridyl methyl group , cycloalkyl alkyl group , adamantane methyl group , furil methyl group , cycloalkyl group , lower alkoxy carbonyl group or acyl group .

q means integer 1 - 3.

In, & * Formula * * single bond or double bond are meant.

)

As embodiment , 1 -benzyl -4- [(5 and 6 -dimethoxy -1-indanone) - 2 -yl] methyl piperidine , N- [4' - (1' -benzyl bipyridyl) ethyl] - 2 -quinoxaline carboxylic acid amide , 4- [4' - (N- benzyl) bipyridyl] -p- methoxy butyrophenone , 1- [4' - (1' -benzyl piperidine) ethyl] - 1, 2, 3 and 4 -tetrahydro -5H-1- [bentsuazepin] - 2 -on etc are stated.

In addition, below possessing for example thermal production promoting effect as piperidine derivative , compound is reported.

9) formula below compound or its salt . which is stated in WO 98/46590

[Chemical Formula 16]

{In Formula, Ar it is possible to have possessed substituent , phenyl group which is possible to condense is shown, n shows the integer of 1 or 10, R with hydrocarbon group which is possible to have possessed hydrogen atom or substituent , is possible to differ at time of repeating n, in addition R has been allowed to have connected with substituent of Ar or Ar, Y shows optionally substituted amino group or optionally substituted nitrogen-containing saturated heterocycle basis. }

As embodiment , 3 - [[4 - [4 - [3 - [(2 -methylphenyl) methyl] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl] - 4 -oxo butyl] - 1 -bipyridinyl] methyl] - 1 -benzene

ル]-1-ベンゼンカルボキシイミダミドや4-[1-[[3-(4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル)フェニル]メチル]-4-ピペリジニル]-1-[3-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-ブタノンなどが記載されている。

しかしながら、上記化合物がメラニン凝集ホルモン拮抗剤として有用であるとの報告はなされていない。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

MCH の拮抗薬は優れた食欲抑制薬あるいは抗肥満薬になると期待されるが、未だ MCH 拮抗作用を有する化合物、特に非ペプチド化合物は知られていない。

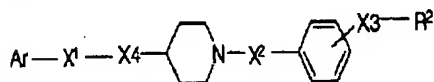
このような状況下、食欲抑制剤あるいは肥満症の予防・治療剤などとして有用であり、経口吸収性に優れ、かつ安全なメラニン凝集ホルモン拮抗剤の開発が切望されている。

【0005】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、この様な現状に鑑み、メラニン凝集ホルモン(MCH)拮抗作用を有する化合物について鋭意検討した結果、ピペリジン環の1位と4位それぞれに、特異な化学構造を有する異なる側鎖が置換した、式

【化17】



[式中、Ar は置換基を有していてもよく、縮合していてもよい芳香環を示し;X¹は置換基を有していてもよく、主鎖の原子数が1ないし5である2価の鎖状基を示し;X⁴は結合手または置換基を有していてもよい2価の非環式炭化水素基を示し、X⁴はArと結合していてもよく、また、Arが置換基を有する場合には、X⁴は該置換基と結合していてもよく;X²は結合手、CO または置換基を有していてもよい2価の非環式炭化水素基を示し;X³は結合手または置換基を有していてもよい2価の非環式炭化水素基を示し;R²は塩基性置換基を示す。]で表される化合物またはその塩(以下、化合物(I)と略記することがある)が優れたMCH拮抗作用を有するなど、医薬として優れた性質を示すことを見出し、これに基づいて本発明を完成した。

carboxy imidamide and 4 - [1 - [[3 - (4 and 5 -dihydro -1H-2-imidazolyl) phenyl] methyl] - 4 -bipyridinyl] - 1 - [3 - [(2 -methylphenyl) methyl] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3-benz azepine -7-yl] - 1 -butanone etc is stated.

But, report it is not released that above-mentioned compound it is useful as melanin cohesion hormone antagonist .

【0004】

[Problems to be Solved by the Invention]

antagonist of MCH is expected that it becomes anorexigenic drug or the antiobesity drug which is superior, but compound , especially nonpeptide compound which still possesses MCH antagonist action is not known.

Being useful under status a this way, as appetite suppressant or prevention and treatment agent etc of obesity , it is superior in oral absorbancy , at same time development of safe melanin cohesion hormone antagonist is desired.

【0005】

[Means to Solve the Problems]

You considered these inventors , to present state a this way, result of the diligent investigation, piperidine ring 1 -position and 4 position respectively, different side chain which possesses unique chemical structure substituted concerning compound which possesses melanin cohesion hormone (MCH) antagonist action , formula

[Chemical Formula 17]

Discovering fact that property which is superior such as it possesses MCH antagonist action where compound or its salt (Below, compound (I) with there are times when you briefly describe.) which is displayed with [In Formula, Ar it is possible to have possessed substituent , aromatic ring which is possible to condense is shown and; X¹ has been allowed to have possessed substituent , chain basis of bivalent where number of atoms of main chain is 1 to 5 showing; X⁴ shows acyclic hydrocarbon group of bond or optionally substituted bivalent , is possible to connect X⁴ with Ar, in addition when, Ar has the substituent , said substituent to be possible to connect X⁴ ; X² the acyclic hydrocarbon group of bond , CO or optionally substituted bivalent is shown and; X³ shows the acyclic hydrocarbon group of bond or optionally substituted bivalent and;

て本発明を完成した。

すなわち、本発明は、

1)化合物(I)を含有してなるメラニン凝集ホルモン拮抗剤;

2)Ar が式

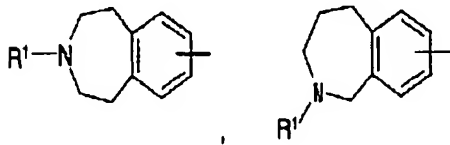
【化 18】



[式中、R¹ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基または置換基を有していてもよい複素環基を;A 環は置換基を有していてもよいベンゼン環を;B'環はオキシ基でさらに置換されていてよい5ないし9員の含窒素複素環を示す]で表される基である前記 1)記載の剤;

3)Ar が式

【化 19】



[式中、R¹ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基または置換基を有していてもよい複素環基を示す]で表される基である前記 1)記載の剤;4)X¹ が CO または O である前記 1)記載の剤;

5)X⁴ が C₁₋₃ アルキレンである前記 1)記載の剤;

6)X² が CO または(CH₂)ₚ (p は 1 ないし 3 の整数を示す)である前記 1)記載の剤;

7)X³ が結合手または(CH₂)ₑ (q は 1 ないし 3 の整数を示す)である前記 1)記載の剤;

8)R² で示される塩基性置換基が、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよい5ないし7員環状アミノ基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよい

R² shows basic substituent . jis superior, as pharmaceutical is shown, you completed this invention on thebasis of this.

As for namely, this invention,

1) Containing compound (I), melanin cohesion hormone antagonist ; which becomes

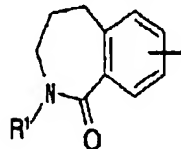
2) Ar formula

[Chemical Formula 18]

Description above 1 which is a group which is displayed with the[In Formula, as for R¹ hydrogen atom , optionally substituted hydrocarbon group , acyl group or optionally substituted heterocyclic group ; as for the A ring optionally substituted benzene ring ; as for B' ring with oxo group furthermore the optionally substitutable 5 or nitrogen-containing heterocycle of 9 members it shows)) agent ; which is stated

3) Ar formula

[Chemical Formula 19]



Description above 1 which is a group which is displayed with the[In Formula, R¹ shows hydrogen atom , optionally substituted hydrocarbon group , acyl group or optionally substituted heterocyclic group)) description above 1 where agent ;4) X¹ which is stated is the CO or O) agent ; which is stated

5) Description above 1 where X⁴ is C₁₋₃alkylene) agent ; which is stated

6) Description above 1 where X² is CO or (CH₂) _p (p shows integer of 1 through 3 .)) agent ; which is stated

7) Description above 1 where X³ is bond or (CH₂) _q (q shows integer of 1 through 3 .)) agent ; which is stated

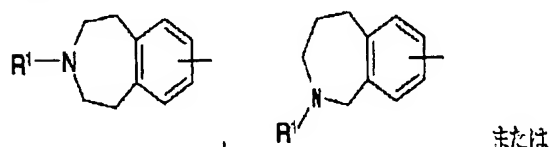
8) basic substituent which is shown with R², description above 1which is a optionally substituted amino group , optionally substituted 5 to 7 member cyclic amino group , optionally substituted amidino group , optionally

グアニジノ基、または置換基を有していてもよい5ないし6員含窒素複素環基である前記1)記載の剤;

9) R^2 が、それぞれ1ないし2個の C_{1-6} アルキルで置換されていてもよいアミノ基、5ないし7員環状アミノ基、アミジノ基、または4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル基である前記1)記載の剤;

10) Ar が式

【化 20】



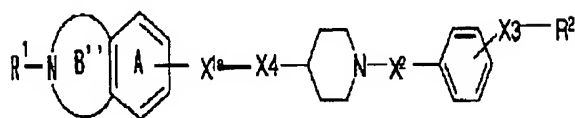
[式中、 R^1 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基または置換基を有していてもよい複素環基を示す]で表される基; X^1 がCO または O; X^4 が C_{1-3} アルキレン; X^2 が CO または CH_2 ; X^3 が結合手または CH_2 ;かつ R^2 がジメチルアミノ、ジエチルアミノ、アミジノ、N-メチルアミジノ、4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリルまたは1-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリルである前記1)記載の剤;

11) R^1 が、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、ニトロ、シアノおよびヒドロキシから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい C_{7-16} アラルキル基である前記10)記載の剤;

12)メラニン凝集ホルモンに起因する疾患の予防・治療剤である前記1)記載の剤;

13)式(Ia)

【化 21】



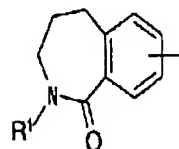
[式中、 R^1 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基または置換基を有していてもよい複素環基を示し;A 環は置換基を有していてもよいベンゼン環を示し;B'環は1または

substituted guanidino group, or a optionally substituted 5 or 6 members nitrogen-containing heterocyclic group) agent; which is stated

9) $R^{²}$, respectively with $C^{₁₋₆}$ alkyl of 1 or 2 optionally substitutable amino group, 5 to 7 member cyclic amino group, amidino group, or 4 and 5 -dihydro -1H-2- imidazolyl group description above 1 which is) agent ; which is stated

10) Ar formula

[Chemical Formula 20]



group ; $X^{¹}$ which is displayed with [In Formula, $R^{¹}$ shows hydrogen atom , optionally substituted hydrocarbon group , acyl group or optionally substituted heterocyclic group] CO or O; $X^{⁴}$ the $C^{₁₋₃}$ alkylene ; $X^{²}$ CO or $CH^{₂}$; $X^{³}$ bond or $CH^{₂}$; and $R^{²}$ the dimethylamino , diethyl amino , amidino , N- methyl amidino , 4, 5-dihydro -1H-2- imidazolyl or 1 -methyl -4, 5-dihydro -1H-2- imidazolyl description above 1 which is) agent ; which is stated

11) $R^{¹}$, halogen atom , halogenation $C^{₁₋₆}$ alkyl , halogenation which is possible to be done the substituent which is chosen from $C^{₁₋₆}$ alkoxy , nitro , cyano and hydroxy which are possible to be done 1 through 3 description above 10 which is a $C^{₇₋₁₆}$ aralkyl group which it is possible to have possessed) agent ; which is stated

12) Description above 1 which is a prevention and treatment agent of disorder which originates in melanin cohesion hormone) agent ; which is stated

13) Formula (Ia)

[Chemical Formula 21]

compound or its salt which is displayed with [In Formula, $R^{¹}$ shows hydrogen atom , optionally substituted hydrocarbon group , acyl group or optionally substituted heterocyclic group and; A ring shows optionally substituted

2個のオキソ基でさらに置換された5ないし9員の含窒素複素環を示し; X^{1a} は O、 NR^{3a} 、S、SO、 SO_2 、 SO_2NR^{3a} 、 $SO_2NHCONR^{3a}$ 、 $SO_2NHC(=NH)NR^{3a}$ 、CS、 $CR^{3a}R^{3b}$ 、 $C=CR^{3a}R^{3b}$ 、 $C=N-R^{3a}$ または $CONR^{3a}$ (ここで、 R^{3a} および R^{3b} はそれぞれ独立して、水素原子、シアノ基、ヒドロキシ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ基を示す。)を示し; X^4 は結合手または置換基を有していてもよい2価の非環式炭化水素基を示し、 X^4 はA環と結合していてもよく、また、A環が置換基を有する場合には、 X^4 は該置換基と結合していてもよく; X^2 は結合手、COまたは置換基を有していてもよい2価の非環式炭化水素基を示し; X^3 は結合手または置換基を有していてもよい2価の非環式炭化水素基を示し; R^2 は塩基性置換基を示す。]で表される化合物またはその塩(以下、化合物(Ia)と略記することがある);

14) 化合物(Ia)を含有してなる医薬組成物;

15) 化合物(Ia)のプロドラッグなどに関する。

[0006]

Ar で示される「置換基を有していてもよく、縮合していてもよい芳香環」における「置換基」としては、

例えば、

- (i) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、
- (ii) ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、
- (iii) C_{1-3} アルキレンジオキシ基(例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、
- (iv) ニトロ基、
- (v) シアノ基、
- (vi) ヒドロキシ基、
- (vii) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、
- (viii) C_{3-6} シクロアルキル基(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど)。

benzene ring and; B" ring 1 or 2 furthermore are substituted shows nitrogen-containing heterocycle of 5 or 9 members which with oxo group ; as for the X^{1a} O, NR^{3a} , S, SO, SO_2 , SO_2NR^{3a} , $SO_2NHCONR^{3a}$, $SO_2NHC(=NH)NR^{3a}$, CS, $CR^{3a}R^{3b}$, $C=CR^{3a}R^{3b}$, $C=N-R^{3a}$ or $CONR^{3a}$ (Here, R^{3a} and R^{3b} becoming independent respectively, show hydrogen atom, cyano group, hydroxyl group, amino group, C_{1-6} alkyl group or C_{1-6} alkoxy group.) showing; X^{4a} shows acyclic hydrocarbon group of bond or optionally substituted bivalent, is possible to connect X^{4a} with A ring, in addition when, A ring has the substituent, said substituent to be possible to connect X^{4a} ; X^{2a} the acyclic hydrocarbon group of bond, CO or optionally substituted bivalent is shown and; X^{3a} shows the acyclic hydrocarbon group of bond or optionally substituted bivalent and; R^{2a} shows basic substituent.] (Below, compound (Ia) with there are times when you briefly describe.);

14) Containing compound (Ia), pharmaceutical composition; which becomes

15) It regards prodrug etc of compound (Ia).

[0006]

In "aromatic ring which is possible to have possessed substituent, to have condensed is possible" which is shown with Ar "substituent" as,

for example

- (i) halogenation C_{1-6} alkyl group, which is possible to be done
- (ii) halogen atom (Such as for example fluorine, chlorine, bromine, iodine),
- (iii) C_{1-3} alkylene dioxy group (Such as for example methylene dioxy, ethylene dioxy),
- (iv) nitro group,
- (v) cyano group,
- (vi) hydroxyl group,
- (vii) halogenation C_{1-6} alkoxy group, which is possible to be done
- (viii) C_{3-6} cycloalkyl group (Such as for example cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl),

シルなど)、

(ix) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、

(x) アミノ基、

(xi) モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノなど)、

(xii) ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基(例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなど)、

(xiii) 5 ないし 7 員環状アミノ基、

(xiv) C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基(例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノなど)、

(xv) C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基(例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、プロピルスルホニルアミノなど)、

(xvi) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソブトキシカルボニルなど)、

(xvii) カルボキシ基、

(xviii) C_{1-6} アルキル-カルボニル基(例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニルなど)、

(xix) C_{3-6} シクロアルキル-カルボニル(例えば、シクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニルなど)、

(xx) カルバモイル基、

(xxi) モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基(例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、ブチルカルバモイルなど)(xxii) ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基(例えば、ジエチルカルバモイル、ジブチルカルバモイルなど)、

(xxiii) C_{1-6} アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニルなど)、

(xxiv) C_{3-6} シクロアルキルスルホニル(例えば、シクロペンチルスルホニル、シクロヘキシルスルホニルなど)、

(xxv) C_{6-14} アリール基(例、フェニル、ナフチルなど)、

(xxvi) モノ- C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキル基(例えば、ベンジル、フェニルエチルなどのモノ-フェニル- C_{1-6} アルキル基など)、

(ix) halogenation C_{1-6} alkyl thio group, which is possible to be done

(x) amino group,

(xi) mono C_{1-6} alkyl amino group (Such as for example methylamino, ethylamino, propyl amino),

(xii) di- C_{1-6} alkyl amino group (Such as for example dimethylamino, diethyl amino),

(xiii) 5 to 7 member cyclic amino group,

(xiv) C_{1-6} alkyl -carbonyl amino group (Such as for example acetilamino, propanoyl amino, butyryl amino),

(xv) C_{1-6} alkyl sulfonyl amino group (Such as for example methyl sulfonyl amino, ethyl sulfonyl amino, propyl sulfonyl amino),

(xvi) C_{1-6} alkoxy -carbonyl group (Such as for example methoxycarbonyl, ethoxy carbonyl, propoxy carbonyl, isobutoxy carbonyl),

(xvii) carboxyl,

(xviii) C_{1-6} alkyl -carbonyl group (Such as for example methyl carbonyl, ethyl carbonyl, butyl carbonyl),

(xix) C_{3-6} cycloalkyl -carbonyl (Such as for example cyclopropyl carbonyl, cyclobutyl carbonyl, cyclopentyl carbonyl, cyclohexyl carbonyl),

(xx) carbamoyl group,

(xxi) mono C_{1-6} alkyl -carbamoyl group (Such as for example methyl carbamoyl, ethyl carbamoyl, propyl carbamoyl, butyl carbamoyl) (xxii) di- C_{1-6} alkyl -carbamoyl group (Such as for example diethyl carbamoyl, dibutyl carbamoyl),

(xxiii) C_{1-6} alkyl sulfonyl group (Such as for example methyl sulfonyl, ethyl sulfonyl, propyl sulfonyl),

(xxiv) C_{3-6} cycloalkyl sulfonyl (Such as for example cyclopentyl sulfonyl, cyclohexyl sulfonyl),

(xxv) C_{6-14} aryl group (Such as example and phenyl, naphthyl),

(xxvi) mono C_{6-14} aryl - C_{1-6} alkyl group (Such as for example benzyl, phenylethyl or other mono phenyl - C_{1-6} alkyl group),

(xxvii)ジ-C₆₋₁₄ アリール-C₁₋₆ アルキル基(例えば、ジフェニルメチル、ジフェニルエチルなどのジ-フェニル-C₁₋₆ アルキル基など)、

(xxviii)モノ-C₆₋₁₄ アリール-C₁₋₆ アルキル-カルボニルオキシ基(例えばフェニルメチルカルボニルオキシ、フェニルエチルカルボニルオキシなどのモノ-フェニル-C₁₋₆ アルキル-カルボニルオキシ基など)、

(xxix)ジ-C₆₋₁₄ アリール-C₁₋₆ アルキル-カルボニルオキシ基(例えば、ジフェニルメチルカルボニルオキシ、ジフェニルエチルカルボニルオキシなどのジ-フェニル-C₁₋₆ アルキル-カルボニルオキシ基など)、

(xxx)C₆₋₁₄ アリールオキシ基(例、フェノキシなど)、

(xxxi)モノ-C₆₋₁₄ アリール-C₁₋₆ アルキル-カルボニル基(例えばフェニルメチルカルボニル、フェニルエチルカルボニルなどのモノ-フェニル-C₁₋₆ アルキル-カルボニル基など)、

(xxxii)ジ-C₆₋₁₄ アリール-C₁₋₆ アルキル-カルボニル基(例えば、ジフェニルメチルカルボニル、ジフェニルエチルカルボニルなどのジ-フェニル-C₁₋₆ アルキル-カルボニル基など)、

(xxxiii)C₆₋₁₄ アリール-カルボニル基(例、ベンゾイルなど)、

(xxxiv)C₆₋₁₄ アリールオキシ-カルボニル基(例、フェノキシカルボニルなど)、(xxxv)C₆₋₁₄ アリール-C₁₋₆ アルキル-カルバモイル基(例えば、フェニル-メチルカルバモイル、フェニル-エチルカルバモイルなどのフェニル-C₁₋₆ アルキル-カルバモイル基など)、(xxxvi)C₆₋₁₄ アリール-カルバモイル基(例、フェニルカルバモイルなど)、(xxxvii)C₆₋₁₄ アリール-C₁₋₆ アルキル-カルボニルアミノ基(例えば、フェニル-メチルカルボニルアミノ、フェニル-エチルカルボニルアミノなどのフェニル-C₁₋₆ アルキル-カルボニルアミノ基など)、(xxxviii)C₆₋₁₄ アリール-C₁₋₆ アルキルアミノ(例えば、フェニル-メチルアミノ、フェニル-エチルアミノなどのフェニル-C₁₋₆ アルキルアミノ基など)、(xxxix)C₆₋₁₄ アリール-C₁₋₆ アルキルスルホニル基(例えば、フェニル-メチルスルホニル、フェニル-エチルスルホニルなどのフェニル-C₁₋₆ アルキルスルホニル基など)、(xxxx)C₆₋₁₄ アリールスルホニル基(例、フェニルスルホニルなど)、(xxxxi)C₆₋₁₄ アリール-C₁₋₆ アルキルスルフィニル基(例えば、フェニル-メチルスルフィニル、フェニル-エチルスルフィニルなどのフェニル-C₁₋₆ アルキルスルフィニル基など)、(xxxxii)C₆₋₁₄ アリール-C₁₋₆ アルキルスルホニルアミノ基(例えば、フェニル-メチルスルホニル

(xxvii) di- C₆₋₁₄aryl -C₁₋₆alkyl group (Such as for example diphenylmethyl , biphenyl ethyl or other diphenyl -C₁₋₆alkyl group),

(xxviii) mono C₆₋₁₄aryl -C₁₋₆alkyl -carbonyl oxy group (Such as for example phenylmethyl carbonyl oxy , phenylethyl carbonyl oxy or other mono phenyl -C₁₋₆alkyl -carbonyl oxy group),

(xxix) di- C₆₋₁₄aryl -C₁₋₆alkyl -carbonyl oxy group (Such as for example diphenylmethyl carbonyl oxy , biphenyl ethyl carbonyl oxy or other diphenyl -C₁₋₆alkyl -carbonyl oxy group),

(xxx) C₆₋₁₄aryloxy group (Such as example and phenoxy),

(xxxi) mono C₆₋₁₄aryl -C₁₋₆alkyl -carbonyl group (Such as for example phenylmethyl carbonyl , phenylethyl carbonyl or other mono phenyl -C₁₋₆alkyl -carbonyl group),

(xxxii) di- C₆₋₁₄aryl -C₁₋₆alkyl -carbonyl group (Such as for example diphenylmethyl carbonyl , biphenyl ethyl carbonyl or other diphenyl -C₁₋₆alkyl -carbonyl group),

(xxxiii) C₆₋₁₄aryl -carbonyl group (Such as example and benzoyl),

(xxxiv) C₆₋₁₄aryloxy -carbonyl group (Such as example and phenoxy carbonyl), (xxxv) C₆₋₁₄aryl -C₁₋₆alkyl -carbamoyl group (Such as for example phenyl -methyl carbamoyl , phenyl -ethyl carbamoyl or other phenyl -C₁₋₆alkyl -carbamoyl group), (xxxvi) C₆₋₁₄aryl -carbamoyl group (Such as example and phenyl carbamoyl), (xxxvii) C₆₋₁₄aryl -C₁₋₆alkyl -carbonyl amino group (Such as for example phenyl -methyl carbonyl amino , phenyl -ethyl carbonyl amino or other phenyl -C₁₋₆alkyl -carbonyl amino group), (xxxviii) C₆₋₁₄aryl -C₁₋₆alkyl amino (Such as for example phenyl -methylamino , phenyl -ethylamino or other phenyl -C₁₋₆alkyl amino group), (xxxix) C₆₋₁₄aryl -C₁₋₆alkyl sulfonyl group (Such as for example phenyl -methyl sulfonyl , phenyl -ethyl sulfonyl or other phenyl -C₁₋₆alkyl sulfonyl group), (xxxx) C₆₋₁₄aryl sulfonyl group (Such as example and phenyl sulfonyl), (xxxxi) C₆₋₁₄aryl -C₁₋₆alkyl sulfinyl group (Such as for example phenyl -methyl sulfinyl , phenyl -ethyl sulfinyl or other phenyl -C₁₋₆alkyl sulfinyl group), (xxxxii) C₆₋₁₄aryl -C₁₋₆alkyl

ルアミノ、フェニル-エチルスルホニルアミノなどのフェニル-C₁₋₆ アルキルスルホニルアミノ基など)、(xxxxiii)C₆₋₁₄ アリールスルホニルアミノ基(例、フェニルスルホニルアミノなど)などが挙げられる。

【0007】

前記「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基」としては、例えば、1ないし3個のハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよいC₁₋₆アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど)などが挙げられ、具体例としては、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、プロピル、3,3,3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、4,4,4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5,5,5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6,6,6-トリフルオロヘキシルなどが挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基」としては、例えば、1ないし3個のハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよいC₁₋₆アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシなど)などが挙げられ、具体例としては、例えばメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4,4,4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチロキシ、ヘキシルオキシなどが挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ基」としては、例えば、1ないし3個のハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよいC₁₋₆アルキルチオ基(例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオなど)などが挙げられ、具体例としては、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4,4,4-トリフルオロブチルチオ、イソブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオなどが挙げられる。

【0008】

前記「5ないし7員環状アミノ基」としては、例えば、1個の窒素原子以外に窒素原子、酸素原子

6</sub>alkyl sulfonyl amino group (Such as for example phenyl -methyl sulfonyl amino , phenyl -ethyl sulfonyl amino or other phenyl -C_{1- 6}alkyl sulfonyl amino group), you can list (xxxxiii) C₆₋₁₄aryl sulfonyl amino group (Such as example and phenyl sulfonyl amino) etc.

[0007]

Description above "halogenation C_{1- 6}alkyl group which is possible to be done" as, you can list C_{1- 6}alkyl group (Such as for example methyl , ethyl , propyl , isopropyl , butyl , s-butyl , t- butyl , pentyl , hexyl) etc for example 1 through 3 hasbeen allowed to have possessed halogen atom (Such as for example fluorine , chlorine , bromine , iodine), you can list methyl , chloromethyl , difluoromethyl , trichloromethyl , trifluoromethyl , ethyl , 2- bromoethyl , 2, 2, 2- trifluoroethyl , propyl , 3, 3, 3- trifluoropropyl , isopropyl , butyl , 4, 4, 4- trifluoro butyl , isobutyl , s-butyl , t- butyl , pentyl , isopentyl , neopentyl , 5, 5, 5-trifluoro pentyl , hexyl , 6, 6, 6-trifluoro hexyl etc as embodiment .

Description above "halogenation C_{1- 6}alkoxy group which is possible to be done" as, you can list C_{1- 6}alkoxy group (Such as for example methoxy , ethoxy , propoxy , isopropoxy , butoxy , isobutoxy , s -butoxy , t- butoxy) etc for example 1 through 3 hasbeen allowed to have possessed halogen atom (Such as for example fluorine , chlorine , bromine , iodine), you can list for example methoxy , difluoro methoxy , trifluoromethoxy , ethoxy , 2, 2, 2- trifluoro ethoxy , propoxy , isopropoxy , butoxy , 4, 4, 4- trifluoro butoxy , isobutoxy , s -butoxy , pentyloxy , hexyloxy etc as embodiment .

Description above "halogenation C_{1- 6}alkyl thio group which is possible to be done" as, you can list C_{1- 6}alkyl thio group (Such as for example methylthio , ethyl thio , propyl thio , isopropyl thio , butyl thio , isobutyl thio , s-butyl thio , t- butyl thio) etc for example 1 through 3 hasbeen allowed to have possessed halogen atom (Such as for example fluorine , chlorine , bromine , iodine), you can list methylthio , difluoromethyl thio , trifluoromethyl thio , ethyl thio , propyl thio , isopropyl thio , butyl thio , 4, 4, 4- trifluoro butyl thio , isobutyl thio , s-butyl thio , t- butyl thio , pentyl thio , hexylthio etc as embodiment .

[0008]

Description above "5 to 7 member cyclic amino group " as, 1 through 3 5 to 7 member cyclic amino group etc which it

および硫黄原子などから選ばれるヘテロ原子を1ないし3個有していてもよい5ないし7員環状アミノ基などが挙げられ、具体例としては、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノなどが挙げられる。

[0009]

前記「C₆₋₁₄ アリール基」、

「モノ-C₆₋₁₄ アリール-C₁₋₆ アルキル基」、

「ジ-C₆₋₁₄ アリール-C₁₋₆ アルキル基」、

「モノ-C₆₋₁₄ アリール-C₁₋₆ アルキル-カルボニルオキシ基」、

「ジ-C₆₋₁₄ アリール-C₁₋₆ アルキル-カルボニルオキシ基」、

「C₆₋₁₄ アリールオキシ基」、

「モノ-C₆₋₁₄ アリール-C₁₋₆ アルキル-カルボニル基」、

「ジ-C₆₋₁₄ アリール-C₁₋₆ アルキル-カルボニル基」、
「C₆₋₁₄ アリール-カルボニル基」、
「C₆₋₁₄ アリールオキシ-カルボニル基」、
「C₆₋₁₄ アリール-C₁₋₆ アルキル-カルバモイル基」、
「C₆₋₁₄ アリール-カルバモイル基」、
「C₆₋₁₄ アリール-C₁₋₆ アルキル-カルボニルアミノ基」、
「C₆₋₁₄ アリール-C₁₋₆ アルキルアミノ」、
「C₆₋₁₄ アリール-C₁₋₆ アルキルスルホニル基」、
「C₆₋₁₄ アリールスルホニル基」、
「C₆₋₁₄ アリール-C₁₋₆ アルキルスルフィニル基」、
「C₆₋₁₄ アリール-C₁₋₆ アルキルスルホニルアミノ基」および「C₆₋₁₄ アリールスルホニルアミノ基」は、さらに、例えば、C₁₋₆ アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど)、C₁₋₆ アルコキシ(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシなど)、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ヒドロキシ、C₆₋₁₄ アリール-C₁₋₆ アルキルオキシ(例、ベンジルオキシなど)、アミノ、モノ-C₁₋₆ アルキルアミノ(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノなど)、ジ-C₁₋₆ アルキルアミノ(例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなど)、ニトロ、C₁₋₆ アルキル-カルボニル(例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニルなど)、C₆₋₁₄ アリール-カルボニル(例、ベンゾイルなど)などから選ばれた1ないし4個の置換基を有していてもよい。

[0010]

Ar で示される「置換基を有していてもよく、縮合

is possible to have possessed can list heteroatom which other than the nitrogen atom of for example 1 is chosen from nitrogen atom, oxygen atom and sulfur atom etc, can list pyrrolidino, piperidino, piperazino, morpholino, thiomorpholino etc as embodiment.

[0009]

Description above "C₆₋₁₄ aryl group",

"mono C₆₋₁₄ aryl -C₁₋₆ alkyl group "

"di- C₆₋₁₄ aryl -C₁₋₆ alkyl group "

"mono C₆₋₁₄ aryl -C₁₋₆ alkyl -carbonyl oxy group "

"di- C₆₋₁₄ aryl -C₁₋₆ alkyl -carbonyl oxy group "

"C₆₋₁₄ aryloxy group "

"mono C₆₋₁₄ aryl -C₁₋₆ alkyl -carbonyl group "

"di- C₆₋₁₄ aryl -C₁₋₆ alkyl -carbonyl group "

"C₆₋₁₄ aryl -carbonyl group "

"C₆₋₁₄ aryloxy -carbonyl group "

"C₆₋₁₄ aryl -C₁₋₆ alkyl -carbamoyl group "

"C₆₋₁₄ aryl -C₁₋₆ alkyl -carbonyl amino group "

"C₆₋₁₄ aryl -C₁₋₆ alkyl amino "

"C₆₋₁₄ aryl -C₁₋₆ alkyl sulfonyl group "

"C₆₋₁₄ aryl -C₁₋₆ alkyl sulfonyl group "

"C₆₋₁₄ aryl -C₁₋₆ alkyl sulfinyl group "

"C₆₋₁₄ aryl -C₁₋₆ alkyl sulfonyl amino group "

And as for "C₆₋₁₄ aryl sulfonyl amino group ", furthermore, the for example C₁₋₆ alkyl (Such as for example methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, hexyl), C₁₋₆ alkoxy (Such as for example methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, s-butoxy, t-butoxy), halogen atom (Such as for example fluorine, chlorine, bromine, iodine), hydroxy, C₆₋₁₄ aryl -C₁₋₆ alkyl oxy (Such as example and benzyloxy), amino, mono C₁₋₆ alkyl amino (Such as for example methylamino, ethylamino, propyl amino), the di- C₁₋₆ alkyl amino (Such as for example dimethylamino, diethyl amino), nitro, C₁₋₆ alkyl -carbonyl (Such as for example methyl carbonyl, ethyl carbonyl, butyl carbonyl), 1 to 4 which is chosen from C₆₋₁₄ aryl -carbonyl (Such as example and benzoyl) etc optionally substituted.

[0010]

5 to 7 member cyclic amino group which preferably, (i)

していてもよい芳香環」における「置換基」は、好ましくは、(i)アミノ基、(ii)モノ-C₁₋₆ アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノなど)、(iii)ジ-C₁₋₆ アルキルアミノ基(例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなど)、(iv)1個の窒素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子などから選ばれるヘテロ原子を1ないし3個有していてもよい5ないし7員環状アミノ基(例えば、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノなど)、(v)C₁₋₆ アルキル-カルボニルアミノ基(例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノなど)、(vi)C₁₋₆ アルキルスルホニルアミノ基(例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、プロピルスルホニルアミノなど)、(vii)C₆₋₁₄ アリール-C₁₋₆ アルキルアミノ(例えば、フェニル-メチルアミノ、フェニル-エチルアミノなどのフェニル-C₁₋₆ アルキルアミノなど)、(viii)C₆₋₁₄ アリール-C₁₋₆ アルキルスルホニルアミノ基(例えば、フェニル-メチルスルホニルアミノ、フェニル-エチルスルホニルアミノなどのフェニル-C₁₋₆ アルキルスルホニルアミノなど)、(ix)C₆₋₁₄ アリールスルホニルアミノ基(例えば、フェニルスルホニルアミノなど)、(x)ハロゲン原子(例えば、フルオロ、クロルなど)、(xi)ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキル基(例えば、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、トリフルオロメチルなど)、(xii)ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、tert-ブトキシ、トリフルオロメトキシなど)などである。

なかでも、ジ-C₁₋₆ アルキルアミノ基(例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなど)、1個の窒素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子などから選ばれるヘテロ原子を1ないし3個有していてもよい5ないし7員環状アミノ基(例えば、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノなど)などが好ましい。

【0011】

Ar で示される「置換基を有していてもよく、縮合していてもよい芳香環」における「芳香環」としては、例えば、ベンゼン環、5または6員芳香族複素環などが挙げられる。

該「5または6員芳香族複素環」としては、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個含む5または6員芳香族複素環などが挙げられる。

具体的には、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、イミ

amino group, (ii) mono C₁₋₆ alkyl amino group (Such as for example methylamino, ethylamino, propyl amino), (iii) di- C₁₋₆ alkyl amino group (Such as for example dimethylamino, diethyl amino), (iv) heteroatom which other than nitrogen atom of 1 is chosen from nitrogen atom, oxygen atom and sulfur atom etc 1 through 3 are possible to have possessed "substituent" in "aromatic ring which is possible to have possessed substituent, to have condensed is possible" which is shown with Ar, (Such as for example pyrrolidino, piperidino, piperazino, morpholino, thiomorpholino), (v) C₁₋₆ alkyl -carbonyl amino group (Such as for example acetyl amino, propanoyl amino, butyryl amino), (vi) C₁₋₆ alkyl sulfonyl amino group (Such as for example methyl sulfonyl amino, ethyl sulfonyl amino, propyl sulfonyl amino), (vii) C₆₋₁₄ aryl -C₁₋₆ alkyl amino (Such as for example phenyl -methylamino, phenyl -ethylamino or other phenyl -C₁₋₆ alkyl amino), (viii) C₆₋₁₄ aryl -C₁₋₆ alkyl sulfonyl amino group (Such as for example phenyl -methyl sulfonyl amino, phenyl -ethyl sulfonyl amino or other phenyl -C₁₋₆ alkyl sulfonyl amino), (ix) C₆₋₁₄ aryl sulfonyl amino group (Such as example and phenyl sulfonyl amino), (x) halogen atom (Such as for example fluoro, chloro), C₁₋₆ alkyl group which (xi) halogenation is possible to be done (Such as for example methyl, ethyl, isopropyl, t-butyl, trifluoromethyl), it is a C₁₋₆ alkoxy group (Such as for example methoxy, ethoxy, isopropoxy, t-butoxy, trifluoromethoxy) etc which (xii) halogenation is possible to be done.

5 to 7 member cyclic amino group (Such as for example pyrrolidino, piperidino, piperazino, morpholino, thiomorpholino) etc which, di- C₁₋₆ alkyl amino group (Such as for example dimethylamino, diethyl amino), 1 through 3 are possible even among them to have possessed heteroatom which other than nitrogen atom of 1 is chosen from nitrogen atom, oxygen atom and sulfur atom etc are desirable.

【0011】

In "aromatic ring which is possible to have possessed substituent, to have condensed is possible" which is shown with Ar you can list for example benzene ring, 5 or 6 members aromatic heterocycle etc "aromatic ring" as.

said "5 or 6 members aromatic heterocycle" as, 1 through 3 5 or 6 members aromatic heterocycle etc which are included can list the heteroatom which is chosen from for example nitrogen atom, oxygen atom and sulfur atom.

Concretely, you can list pyridine, pyrazine, pyrimidine,

ダゾール、フラン、チオフェン、ピロール、ピラゾール、1,2,3-トリアゾール、オキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イソオキサゾールなどが挙げられる。

Ar における「芳香環」は、好ましくはベンゼン環である。

[0012]

Ar で示される「置換基を有していてもよく、縮合していてもよい芳香環」において、「芳香環」が縮合する例としては、例えば、(1)芳香環と置換基を有していてもよい単環式複素環とが縮合する場合、(2)芳香環と置換基を有していてもよい2環式複素環とが縮合する場合、あるいは芳香環と同一または異なる2種の単環(但し、少なくとも一方の環が単環式複素環である)とが縮合する場合、(3)芳香環と置換基を有していてもよい3環式複素環とが縮合する場合などが挙げられる。

[0013]

上記(1)に関し、芳香環(好ましくはベンゼン環)と置換基を有していてもよい単環式複素環とが縮合する場合の具体例としては、例えば、式

[化 22]



[式中、A 環は置換基を有していてもよいベンゼン環を、B 環は置換基を有していてもよい複素環を示す]で表される基などが挙げられる。

A 環で示される「置換基を有していてもよいベンゼン環」における置換基としては、前記 Ar で示される「置換基を有していてもよく、縮合していてもよいベンゼン環」において例示した「置換基」が挙げられる。

置換基の数は、例えば1ないし3個である。

B 環で示される「置換基を有していてもよい複素環」における「複素環」としては、例えば、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む4ないし14員(好ましくは5ないし9員)の芳香族または非芳香族複素環などが挙げられる。

具体的には例えば、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、イミダゾール、フラン、チオフェン、ジヒドロピリジン、ジアゼピン、オキサゼピン、ピロリジン、

imidazole, furan, thiophene, pyrrole, pyrazole, 1, 2, 3-triazole, oxazole, thiazole, isothiazole, isoxazole etc.

"aromatic ring " in Ar is preferably benzene ring .

[0012]

When for example (1) aromatic ring and optionally substituted monocyclic heterocycle condenses as example where "aromatic ring " condenses in "aromatic ring which is possible to have possessed substituent , to have condensed is possible" which is shown with Ar,, when (2) aromatic ring and optionally substituted 2 rings type heterocycle condenses, or when monocycle (However, ring of at least one is monocyclic heterocycle .) of the aromatic ring and identical or different 2 kinds condenses, when (3) aromatic ring and optionally substituted 3 rings type heterocycle condenses etc, it is listed.

[0013]

It regards above-mentioned (1), aromatic ring (preferably benzene ring) with as embodiment when optionally substituted monocyclic heterocycle condenses, for example system

[Chemical Formula 22]

You can list group etc which is displayed with {In Formula, as for A ring optionally substituted benzene ring , as for B ring optionally substituted heterocycle it shows }.

You can list "substituent " which was illustrated in "benzene ring which is possible to have possessed substituent , to have condensed is possible" which is shown with aforementioned Ar as substituent in "optionally substituted benzene ring " which is shown with A ring .

number of substituents is for example 1 through 3 .

In "optionally substituted heterocycle " which is shown with B ring 1 to 4 aromatic or nonaromatic heterocycle etc of 4 or 14 member (preferably 5 or 9 members) which are included can list heteroatom which is chosen from for example nitrogen atom , oxygen atom and sulfur atom "heterocycle " as.

You can list for example pyridine , pyrazine , pyrimidine , imidazole , furan , thiophene , dihydropyridine , diazepine , oxazepine , pyrrolidine , piperidine , hexamethylene imine ,

ピペリジン、ヘキサメチレンイミン、ヘプタメチレンイミン、テトラヒドロフラン、ピペラジン、ホモピペラジン、テトラヒドロオキサゼピン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、ピラゾール、1,2,3-トリアゾール、オキサゾール、オキサゾリジン、チアゾール、チアゾリジン、イソオキサゾール、イミダゾリンなどが挙げられる。

このうち、1 個のヘテロ原子あるいは同一または異なる 2 個のヘテロ原子を含む 5 ないし 9 員の非芳香族複素環(例えば、ピロリジン、ピペリジン、ヘキサメチレンイミン、ヘプタメチレンイミン、テトラヒドロフラン、ピペラジン、ホモピペラジン、テトラヒドロオキサゼピン、モルホリン、チオモルホリンなど)などが好ましい。

特に、1 例えは窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる 1 個のヘテロ原子を含有する非芳香族複素環、21 個の窒素原子と窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる 1 個のヘテロ原子とを含有する非芳香族複素環などが好ましい。

【0014】

B 環で示される「置換基を有していてもよい複素環」における「置換基」としては、

例えば(i)ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、(ii)ニトロ基、(iii)シアノ基、(iv)オキシ基、(v)ヒドロキシ基、(vi)C₁₋₆ アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、sec-ブチルなど)(vii)C₁₋₆ アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、ブチルオキシなど)、(viii)C₁₋₆ アルキルチオ基(例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオなど)、(ix)アミノ基、(x)モノ-C₁₋₆ アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノなど)、(xi)ジ-C₁₋₆ アルキルアミノ基(例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなど)、(xii)例えは炭素原子と 1 個の窒素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子などから選ばれるヘテロ原子を 1 ないし 3 個有していてもよい 5 ないし 7 員環状アミノ基(例えば、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノなど)、(xiii)C₁₋₆ アルキル-カルボニルアミノ基(例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノなど)、(xiv)C₁₋₆ アルキルスルホニルアミノ基(例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど)、(xv)C₁₋₆ アルコキシ-カルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニルなど)、(xvi)カルボキシ基、(xvii)C₁₋₆ アルキルカルボニル基(例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル

heptamethylene imine, tetrahydrofuran, piperazine, homo piperazine, tetrahydro oxazepine, morpholine, thiomorpholine, pyrrole, pyrazole, 1, 2, 3- triazole, oxazole, oxazolidine, thiazole, thiazolidine, isoxazole, imidazoline etc concretely.

Inside this, heteroatom of 1 or 5 or nonaromatic heterocycle (Such as for example pyrrolidine, piperidine, hexamethylene imine, heptamethylene imine, tetrahydrofuran, piperazine, homo piperazine, tetrahydro oxazepine, morpholine, thiomorpholine) etc of 9 members which includes heteroatom of identical or different 2 is desirable.

Especially, nonaromatic heterocycle, 21 which contains heteroatom of 1 it is chosen from 1 for example nitrogen atom, oxygen atom and sulfur atom nitrogen atom and nonaromatic heterocycle etc which contains heteroatom of 1 it is chosen from nitrogen atom, oxygen atom and sulfur atom are desirable.

[0014]

In "optionally substituted heterocycle " which is shown with B ring "substituent " as,

for example (i) halogen atom (Such as for example fluorine, chlorine, bromine, iodine), (ii) nitro group, (iii) cyano group, (iv) oxo group, (v) hydroxyl group, (vi) C_{₁₋₆} alkyl group (Such as for example methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, t-butyl, s-butyl) (vii) C_{₁₋₆} alkoxy group (Such as for example methoxy, ethoxy, propyl oxy, isopropyl oxy, butyl oxy), (viii) C_{₁₋₆} alkyl thio group (Such as for example methylthio, ethyl thio, propyl thio), (ix) amino group, (x) mono C_{₁₋₆} alkyl amino group (Such as for example methylamino, ethylamino, propyl amino), the (xi) di- C_{₁₋₆} alkyl amino group (Such as for example dimethylamino, diethyl amino), heteroatom which is chosen from (xii) for example carbon atom and other than nitrogen atom of 1 nitrogen atom, oxygen atom and sulfur atom etc 1 through 3 5 to 7 member cyclic amino group which it is possible to have possessed (Such as for example pyrrolidino, piperidino, piperazino, morpholino, thiomorpholino), (xiii) C_{₁₋₆} alkyl -carbonyl amino group (Such as for example acetyl amino, propanoyl amino, butyryl amino), (xiv) C_{₁₋₆} alkyl sulfonyl amino group (Such as for example methyl sulfonyl amino, ethyl sulfonyl amino), (xv) C_{₁₋₆} alkoxy -carbonyl group (Such as for example methoxycarbonyl, ethoxy carbonyl, propoxy carbonyl), (xvi) carboxyl, (xvii) C_{₁₋₆} alkyl carbonyl group (Such as for example methyl carbonyl, ethyl carbonyl,

ル、プロピルカルボニルなど)、(xviii)カルバモイル基、(xix)モノ-C₁₋₆アルキルカルバモイル基(例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど)、(xx)ジ-C₁₋₆アルキルカルバモイル基(例えば、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイルなど)、(xxi)C₁₋₆アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニルなど)などが挙げられる。

置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である、該置換基は、好ましくはオキソ基、C₁₋₆アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、sec-ブチルなど)などであり、とりわけ、オキソ基などが好ましい。

【0015】

B環が、環構成原子として窒素原子を有する場合、例えば、B環は環中に式



〔式中、R¹は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基または置換基を有していてもよい複素環基を示す〕で表される基を有していてもよい。

R¹で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、例えば以下に例示する炭化水素基、すなわちアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アリール基、アラールキル基、これらの基の組み合わせによって得られる基などが挙げられる。

該炭化水素における炭化水素数は、好ましくは1ないし16である。

(1)アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、sec-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどのC₁₋₆アルキル基など)

(2)アルケニル基(例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、sec-ブテニルなどのC₂₋₆アルケニル基など)

(3)アルキニル基(例えば、プロパルギル、エチニル、ブチニル、1-ヘキシニルなどのC₂₋₆アルキニル基など)

(4)シクロアルキル基(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどのC₃₋₆シクロアルキル基など)

(5)架橋環式C₈₋₁₄飽和炭化水素基(例えば、ビスシクロ[3.2.1]オクト-2-イル、ビスシクロ[3.3.1]ノン-2-イル、アダマンタン-1-イルなどの架橋環式C₈₋₁₄

propyl carbonyl), (xviii) carbamoyl group, (xix) mono C_{_{1- 6}}alkyl carbamoyl group (Such as for example methyl carbamoyl, ethyl carbamoyl), (xx) di-C_{_{1- 6}}alkyl carbamoyl group (Such as for example dimethyl carbamoyl, diethyl carbamoyl), you can list (xxi) C_{_{1- 6}}alkyl sulfonyl group (Such as for example methyl sulfonyl, ethyl sulfonyl, propyl sulfonyl) etc.

number of substituents is, for example 1 to 5, preferably 1 through 3, as for said substituent, with preferably oxo group, C_{_{1- 6}}alkyl group (Such as for example methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, t-butyl, s-butyl) etc, especially, oxo group etc is desirable.

[0015]

When B ring, it possesses nitrogen atom as ring atom, as for example B ring in ring formula



It is possible to have possessed group which is displayed with the {In Formula, R^¹ shows hydrogen atom, optionally substituted hydrocarbon group, acyl group or optionally substituted heterocyclic group }.

In "optionally substituted hydrocarbon group" which is shown with R^¹ you can list basis etc which is acquired with combination of these bases of hydrocarbon group, namely alkyl group, alkenyl group, alkynyl group, cycloalkyl group, aryl group, aralkyl group, which is illustrated below for example "hydrocarbon group" as.

Quantity of hydrocarbon in said hydrocarbon is preferably 1 or 16.

(1) alkyl group (Such as for example methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, t-butyl, s-butyl, pentyl, hexyl or other C_{_{1- 6}}alkyl group)

(2) alkenyl group (Such as for example vinyl, allyl, isopropenyl, butenyl, isobutenyl, s-butenyl or other C_{_{2- 6}}alkenyl group)

(3) alkynyl group (Such as for example propargyl, ethynyl, butynyl, 1-hexynyl or other C_{_{2- 6}}alkynyl group)

(4) cycloalkyl group (Such as for example cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl or other C_{_{3- 6}}cycloalkyl group)

(5) bridged ring type C_{₈₋₁₄}saturated hydrocarbon group (for example bicyclo {3.2.1} octo-2-yl, bicyclo {3.3.1} non-2-yl, adamantane-1-yl or other

飽和炭化水素基)

(6)アリーール基(例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、ビフェニル、2-インデニル、2-アンスリルなどの C_{6-14} アリーール基など、好ましくはフェニル基など)

(7)アラールキル基(例えば、ベンジル、フェニルエチル、フェニルプロピル、フェニルブチル、フェニルペンチル、フェニルヘキシルなどのフェニル- C_{1-10} アルキル; α -ナフチルメチルなどのナフチル- C_{1-6} アルキル; ジフェニルメチル、ジフェニルエチルなどのジフェニル- C_{1-3} アルキルなどの C_{7-16} アラールキル基など)

(8)アリール-アルケニル基(例えばスチリル、シンナミル、4-フェニル-2-ブテニル、4-フェニル-3-ブテニルなどのフェニル- C_{2-12} アルケニルなどの C_{6-14} アリール- C_{2-12} アルケニル基など)

(9)アリール- C_{2-12} アルキニル基(例えば、フェニルエチニル、3-フェニル-2-プロピニル、3-フェニル-1-プロピニルなどのフェニル- C_{2-12} アルキニルなどの C_{6-14} アリール- C_{2-12} アルキニル基など)

(10)シクロアルキル-アルキル基(例えば、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘプチルメチル、シクロプロピルエチル、シクロブチルエチル、シクロペンチルエチル、シクロヘキシルエチル、シクロヘプチルエチル、シクロプロピルプロピル、シクロブチルプロピル、シクロペンチルプロピル、シクロヘキシルプロピル、シクロヘプチルプロピル、シクロプロピルブチル、シクロブチルブチル、シクロペンチルブチル、シクロヘキシルブチル、シクロヘプチルブチル、シクロプロピルペンチル、シクロブチルペンチル、シクロペンチルペンチル、シクロヘキシルペンチル、シクロヘプチルペンチル、シクロプロピルヘキシル、シクロブチルヘキシル、シクロペンチルヘキシル、シクロヘキシルヘキシルなどの C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-6} アルキル基など)

(11)アリーール-アリーール- C_{1-10} アルキル基(例えば、ビフェニルメチル、ビフェニルエチルなどの C_{6-14} アリール- C_{6-14} アリール- C_{1-10} アルキル基など) R^1 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」は、好ましくは、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{7-16} アラールキルなどである。

なかでも、 C_{7-10} アラールキル基(例えば、ベンジル、フェニルエチル、フェニルプロピルなどのフェニル- C_{1-4} アルキルなど)などが好ましい。

bridged ring type C_{8-14} saturated hydrocarbon group)

(6) aryl group (Such as preferably phenyl group such as for example phenyl , 1- naphthyl , 2- naphthyl , biphenyl , 2- indenyl , 2- anthryl or other C_{6-14} aryl group)

(7) aralkyl group (for example benzyl , phenylethyl , phenyl propyl , phenyl butyl , phenyl pentyl , phenyl hexyl or other phenyl - C_{1-10} alkyl ; al such as -naphthyl methyl or other naphthyl - C_{1-6} alkyl ; diphenylmethyl , biphenyl ethyl or other biphenyl - C_{1-3} alkyl or other C_{7-16} aralkyl group)

(8) aryl -al ** jp11 basis (Such as for example styryl , cinnamyl , 4- phenyl -2- butenyl , 4- phenyl -3- butenyl or other phenyl - C_{2-12} alkenyl or other C_{6-14} aryl - C_{2-12} alkenyl group)

(9) aryl - C_{2-12} alkynyl group (Such as for example phenyl ethynyl , 3- phenyl -2- propynyl , 3- phenyl -1- propynyl or other phenyl - C_{2-12} alkynyl or other C_{6-14} aryl - C_{2-12} alkynyl group)

(10) cycloalkyl alkyl group (Such as for example cyclopropyl methyl , cyclobutyl methyl , cyclopentyl methyl , cyclohexyl methyl , cycloheptyl methyl , cyclopropyl ethyl , cyclobutyl ethyl , cyclopentyl ethyl , cyclohexyl ethyl , cycloheptyl ethyl , cyclopropyl propyl , cyclobutyl propyl , cyclopentyl propyl , cyclohexyl propyl , cycloheptyl propyl , cyclopropyl butyl , cyclobutyl butyl , cyclopentyl butyl , cyclohexyl butyl , cycloheptyl butyl , cyclopropyl pentyl , cyclobutyl pentyl , cyclopentyl pentyl , cyclohexyl pentyl , cycloheptyl pentyl , cyclopropyl hexyl , cyclobutyl hexyl , cyclopentyl hexyl , cyclohexyl hexyl or other C_{3-7} cycloalkyl - C_{1-6} alkyl group)

"hydrocarbon group " in "optionally substituted hydrocarbon group " which is shown with (11) aryl -aryl - C_{1-10} alkyl group (Such as for example biphenyl methyl , biphenyl ethyl or other C_{6-14} aryl - C_{1-10} alkyl group) $R^{sup>1</sup>}$ is the preferably , C_{1-6} alkyl , C_{3-6} cycloalkyl , C_{7-16} aralkyl etc.

C_{7-10} aralkyl group (Such as for example benzyl , phenylethyl , phenyl propyl or other phenyl - C_{1-4} alkyl) etc is desirable even among them.

【0016】

R¹ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「置換基」としては、

例えば、

(i)ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、

(ii)ニトロ基、

(iii)シアノ基、

(iv)オキシ基、

(v)ヒドロキシ基、

(vi)ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキル基、

(vii)ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルコキシ基、

(viii)ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキルチオ基、

(ix)アミノ基、

(x)モノ-C₁₋₆ アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノなど)、

(xi)ジ-C₁₋₆ アルキルアミノ基(例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなど)、

(xii)5 ないし 7 員環状アミノ基、

(xiii)C₁₋₆ アルキル-カルボニルアミノ基(例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノなど)、

(xiv)C₁₋₆ アルキルスルホニルアミノ基(例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど)、

(xv)C₁₋₆ アルコキシ-カルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニルなど)、

(xvi)カルボキシ基、

(xvii)C₁₋₆ アルキル-カルボニル基(例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、プロピルカルボニルなど)、

(xviii)カルバモイル基、

(xix)モノ-C₁₋₆ アルキル-カルバモイル基(例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど)、

(xx)ジ-C₁₋₆ アルキル-カルバモイル基(例えば、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイルなど)、

[0016]

In "optionally substituted hydrocarbon group " which is shown with R¹ "substituent " as,

for example

(i) halogen atom (Such as for example fluorine , chlorine , bromine , iodine),

(ii) nitro group ,

(iii) cyano group ,

(iv) oxo group ,

(v) hydroxyl group ,

(vi) halogenation C₁₋₆alkyl group , which is possible to be done

(vii) halogenation C₁₋₆alkoxy group , which is possible to be done

(viii) halogenation C₁₋₆alkyl thio group , which is possible to be done

(ix) amino group ,

(x) mono C₁₋₆alkyl amino group (Such as for example methylamino , ethylamino , propyl amino),

(xi) di- C₁₋₆alkyl amino group (Such as for example dimethylamino , diethyl amino),

(xii) 5 to 7 member cyclic amino group ,

(xiii) C₁₋₆alkyl -carbonyl amino group (Such as for example acetylamino , propanoyl amino , butyryl amino),

(xiv) C₁₋₆alkyl sulfonyl amino group (Such as for example methyl sulfonyl amino , ethyl sulfonyl amino),

(xv) C₁₋₆alkoxy -carbonyl group (Such as for example methoxycarbonyl , ethoxy carbonyl , propoxy carbonyl),

(xvi) carboxyl ,

(xvii) C₁₋₆alkyl -carbonyl group (Such as for example methyl carbonyl , ethyl carbonyl , propyl carbonyl),

(xviii) carbamoyl group ,

(xix) mono C₁₋₆alkyl -carbamoyl group (Such as for example methyl carbamoyl , ethyl carbamoyl),

(xx) di- C₁₋₆alkyl -carbamoyl group (Such as for example dimethyl carbamoyl , diethyl carbamoyl),

ど)、

(xxi) C_{1-6} アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニルなど)、(xxii) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルキル基(例えば、メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、tert-ブトキシカルボニルメチル、メトキシカルボニルエチル、エトキシカルボニルエチル、メトキシカルボニル(ジメチル)メチル、エトキシカルボニル(ジメチル)メチル、tert-ブトキシカルボニル(ジメチル)メチルなど)、(xxiii)カルボキシ- C_{1-6} アルキル基(例えば、カルボキシルメチル、カルボキシルエチル、カルボキシル(ジメチル)メチルなど)、(xxiv)置換基を有していてもよい複素環基、(xxv) C_{6-14} アリール基(例えば、フェニル、ナフチルなど)、(xxvi) C_{7-16} アラルキル基(例えば、ベンジルなど)、(xxvii)置換基を有していてもよいウレイド基、(xxviii)置換基を有していてもよいチオウレイド基、(xxix)置換基を有していてもよいアミジノ基、(xxx)置換基を有していてもよいグアニジノ基、(xxxi)置換基を有していてもよい環状アミノカルボニル基、(xxxii)置換基を有していてもよいアミノチオカルボニル基、(xxxiii)置換基を有していてもよいアミノスルホニル基、(xxxiv)置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールスルホニルアミノ、(xxxv)スルホ基、(xxxvi)スルフィノ基、(xxxvii)スルフェノ基、(xxxviii) C_{1-6} アルキルスルホ基(例えば、メチルスルホ、エチルスルホ、プロピルスルホなど)、(xxxix) C_{1-6} アルキルスルフィノ基(例えば、メチルスルフィノ、エチルスルフィノ、プロピルスルフィノなど)、(xxxx) C_{1-6} アルキルスルフェノ基(例えば、メチルスルフェノ、エチルスルフェノ、プロピルスルフェノなど)、(xxxxi)ホスホノ基、(xxxxii)ジ- C_{1-6} アルコキシホスホリル基(例えば、ジメトキシホスホリル、ジエトキシホスホリル、ジプロポキシホスホリルなど)などが挙げられる。

置換基の数は、例えば 1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個である。

[0017]

ここで、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基」、「5 ないし 7 員環状アミノ基」としては、それぞれ前記 Ar で示される「置換基を有していてもよく、縮合していてもよいベンゼン環」における「置換基」として例示したものが用いられる。

[0018]

(xxi) $C_{>1-6}$ alkyl sulfonyl group (Such as for example methyl sulfonyl, ethyl sulfonyl, propyl sulfonyl), (xxii) $C_{>1-6}$ alkoxy-carbonyl- $C_{>1-6}$ alkyl group (Such as for example methoxycarbonyl methyl, ethoxy carbonyl methyl, t-butoxy carbonyl methyl, methoxycarbonyl ethyl, ethoxy carbonyl ethyl, methoxycarbonyl (dimethyl) methyl, ethoxy carbonyl (dimethyl) methyl, t-butoxy carbonyl (dimethyl) methyl), (xxiii) carboxy- $C_{>1-6}$ alkyl group (Such as for example carboxyl methyl, carboxyl ethyl, carboxyl (dimethyl) methyl), (xxiv) optionally substituted heterocyclic group, (xxv) $C_{>6-14}$ aryl group (Such as for example phenyl, naphthyl), (xxvi) $C_{>7-16}$ aralkyl group (Such as for example benzyl), (xxvii) optionally substituted ureido group, (xxviii) optionally substituted thio ureido group, (xxix) optionally substituted amidino group, (xxx) optionally substituted guanidino group, (xxxi) optionally substituted ring condition amino carbonyl group, (xxxii) optionally substituted amino thiocarbonyl group, (xxxiii) optionally substituted amino sulfonyl group, (xxxiv) optionally substituted $C_{>6-14}$ aryl sulfonyl amino, (xxxv) sulfo group, (xxxvi) sulfino group, (xxxvii) sulfeno basis, (xxxviii) $C_{>1-6}$ alkyl sulfo group (Such as for example methyl sulfo, ethyl sulfo, propyl sulfo), (xxxix) $C_{>1-6}$ alkyl sulfino group (Such as for example methyl sulfino, ethyl sulfino, propyl sulfino), (xxxx) $C_{>1-6}$ alkyl sulfeno basis (Such as for example methyl sulfeno, ethyl sulfeno, propyl sulfeno), You can list (xxxxi) phosphono group, (xxxxii) di- $C_{>1-6}$ alkoxy phosphoryl group (Such as for example dimethoxy phosphoryl, diethoxy phosphoryl, di propoxy phosphoryl) etc.

number of substituents is, for example 1 to 5, preferably 1 through 3.

[0017]

Here, in "benzene ring which is possible to have possessed substituent, to have condensed is possible" which is shown with respective aforementioned Ar "halogenation $C_{>1-6}$ alkyl group which is possible to be done", "halogenation $C_{>1-6}$ alkoxy group which is possible to be done", "halogenation $C_{>1-6}$ alkyl thio group which is possible to be done", "5 to 7 member cyclic amino group" as, it can use those which it illustrated "substituent" as.

[0018]

前記「置換基を有していてもよい複素環基」における「複素環基」としては、例えば、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子 1 ないし 6 個(好ましくは 1 ないし 4 個)を含む 5 ないし 14 員(単環式または 2 ないし 4 環式)複素環から水素原子を 1 個除去してできる基などが用いられる。

ここで、単環式複素環としては、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、イミダゾール、フラン、チオフェン、ジヒドロピリジン、ジアゼピン、オキサゼピン、ピロリジン、ピペリジン、ヘキサメチレンイミン、ヘプタメチレンイミン、テトラヒドロフラン、ペラジン、ホモペラジン、テトラヒドロオキサゼピン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、ピラゾール、1,2,3-トリアゾール、オキサゾール、オキサゾリジン、チアゾール、チアゾリジン、イソオキサゾール、イミダゾリン、トリアゾール、チアジアゾール、オキサジアゾール、オキサチアジアゾール、トリアジン、テトラゾールなどが挙げられる。

2 環式複素環としては、例えば、インドール、ジヒドロインドール、イソインドール、ジヒドロイソインドール、ベンゾフラン、ジヒドロベンゾフラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンズイソオキサゾール、ベンゾチアゾール、インダゾール、キノリン、テトラヒドロキノリン、イソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン、テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、テトラヒドロベンズオキサゼピン、キナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、キノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、ベンゾジオキサン、ベンゾジオキソール、ベンゾチアジン、イミダゾピリジンなどが挙げられる。

3 または 4 環式複素環としては、アクリジン、テトラヒドロアクリジン、ピロロキノリン、ピロロインドール、シクロペントインドール、イソインドロベンズアゼピンなどが挙げられる。

「複素環基」は、好ましくは、上記した単環式複素環または 2 環式複素環から水素原子を 1 個除去してできる基である。

「置換基を有していてもよい複素環基」における「置換基」としては、前記 B 環で示される「置換基を有していてもよい複素環」において例示した「置換基」が挙げられる。

置換基の数は、例えば 1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個である。

[0019]

In aforementioned "optionally substituted heterocyclic group", heteroatom 1 through 6 which is chosen from for example nitrogen atom, oxygen atom and sulfur atom "heterocyclic group" as, 1 removing hydrogen atom from 5 or 14 member (monocyclic or 2 or 4 rings systems) heterocycle which include(preferably 1 to 4), it can use basis etc which it is possible.

Here, you can list pyridine, pyrazine, pyrimidine, imidazole, furan, thiophene, dihydropyridine, diazepine, oxazepine, pyrrolidine, piperidine, hexamethylene imine, heptamethylene imine, tetrahydrofuran, piperazine, homo piperazine, tetrahydro oxazepine, morpholine, thiomorpholine, pyrrole, pyrazole, 1, 2, 3- triazole, oxazole, oxazolidine, thiazole, thiazolidine, isoxazole, imidazoline, triazole, thiadiazole, oxadiazole, oxa thiadiazole, triazine, tetrazole etc as monocyclic heterocycle.

As 2 rings type heterocycle, you can list for example indole, dihydro indole, isoindole, dihydro isoindole, benzofuran, dihydro benzofuran, benzimidazole, benzoxazole, benz isoxazole, benzothiazole, indazole, quinoline, tetrahydroquinoline, isoquinoline, tetrahydroisoquinoline, tetrahydro -1H-1- benz azepine, tetrahydro -1H-2- benz azepine, tetrahydro -1H-3- benz azepine, tetrahydro benz oxazepine, quinazoline, tetrahydro quinazoline, quinoxaline, tetrahydro quinoxaline, benzo dioxane, benzodioxole, benzothiazine, imidazo pyridine etc.

As 3 or 4 cyclic heterocycle, you can list acridine, tetrahydro acridine, pyrrolo quinoline, pyrrolo indole, cyclo pen jp7 indole, [isoindorobenzuazepin] etc.

As for "heterocyclic group", preferably, monocyclic heterocycle which was inscribed or 1 removing hydrogen atom from 2 rings type heterocycle, it is a basis which it is possible.

In "optionally substituted heterocyclic group", you can list "substituent" which was illustrated in "optionally substituted heterocycle" which is shown with aforementioned B ring "substituent" as.

number of substituents is, for example 1 to 5, preferably 1 through 3.

[0019]

前記「置換基を有していてもよいウレイド基」および「置換基を有していてもよいチオウレイド基」における「置換基」としては、例えば(1)ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、(2) C_{7-16} アラルキル基(例、ベンジルなど)、(3)ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基および C_{6-14} アリール基(例、フェニル、ナフチルなど)から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい C_{6-14} アリール基(例、フェニル、ナフチルなど)などが挙げられる。

ここで、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基」および「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基」としては、それぞれ前記 Ar で示される「置換基を有していてもよく、縮合していてもよいベンゼン環」における「置換基」として例示したものが用いられる。

「置換基を有していてもよいウレイド基」としては、例えば、ウレイド、3-メチルウレイド、3-エチルウレイド、3-フェニルウレイド、3-(4-フルオロフェニル)ウレイド、3-(2-メチルフェニル)ウレイド、3-(4-メトキシフェニル)ウレイド、3-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレイド、3-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ウレイド、3-ベンジルウレイド、3-(1-ナフチル)ウレイド、3-(2-ピフェニル)ウレイドなどが挙げられる。

「置換基を有していてもよいチオウレイド基」としては、例えば、チオウレイド、3-メチルチオウレイド、3-エチルチオウレイド、3-フェニルチオウレイド、3-(4-フルオロフェニル)チオウレイド、3-(4-メチルフェニル)チオウレイド、3-(4-メトキシフェニル)チオウレイド、3-(2,4-ジクロロフェニル)チオウレイド、3-ベンジルチオウレイド、3-(1-ナフチル)チオウレイドなどが挙げられる。

【0020】

前記「置換基を有していてもよいアミジノ基」および「置換基を有していてもよい Guanidino 基」における「置換基」としては、例えば(1) C_{1-6} アルキル基(例、メチル、エチルなど)、(2)ニトロ基を1ないし2個有していてもよい C_{6-14} アリール基(例、フェニル、ナフチルなど)などが挙げられる。

「置換基を有していてもよいアミジノ基」としては、例えば、アミジノ、 N^1 -メチルアミジノ、 N^1 -エチルアミジノ、 N^1 -フェニルアミジノ、 N^1, N^1 -ジメチルアミジノ、 N^1, N^2 -ジメチルアミジノ、 N^1 -メチル- N^1 -エチルアミジノ、 N^1, N^1 -ジエチルアミジノ、 N^1 -メチル- N^1 -フェニルアミジノ、 N^1, N^1 -ジ(4-ニトロフ

In description above "optionally substituted ureido group " and "optionally substituted thio ureido group ", C_{1-6} alkyl group , (2) C_{7-16} aralkyl group which for example (1) halogenation is possible to be done (Such as example and benzyl) , (3) halogen atom (Such as example and fluorine , chlorine , bromine , iodine) , C_{1-6} alkyl group , halogenation which halogenation is possible to be done C_{1-6} alkoxy group which is possible to be done and 1 through 3 C_{6-14} aryl group (Such as example and phenyl , naphthyl) etc which it is possible to have possessed can list substituent which is chosen from C_{6-14} aryl group (Such as example and phenyl , naphthyl) "substituent " as.

Here, in "benzene ring which is possible to have possessed substituent , to have condensed is possible" which is shown with respective aforementioned Ar "halogenation C_{1-6} alkyl group which is possible to be done" and "halogenation C_{1-6} alkoxy group which is possible to be done" as, it can use those which it illustrated "substituent " as.

"optionally substituted ureido group " As, you can list for example ureido , 3- methyl ureido , 3- ethyl ureido , 3- phenyl ureido , 3- (4 -fluorophenyl) ureido , 3- (2 -methylphenyl) ureido , 3- (4 -methoxyphenyl) ureido , 3- (2 and 4 -difluoro phenyl) ureido , 3- [3 and 5 -screw (trifluoromethyl) phenyl] ureido , 3- benzyl ureido , 3- (1 -naphthyl) ureido , 3- (2 -biphenyl) ureido etc.

"optionally substituted thio ureido group " As, for example thio ureido , 3- methylthio ureido , 3- ethyl thio ureido , 3- phenylthio ureido , 3- (4 -fluorophenyl) thio ureido , 3- (4 -methylphenyl) thio ureido , 3- (4 -methoxyphenyl) thio ureido , 3- (2 and 4 -dichlorophenyl) thio ureido , 3- benzyl thio ureido , 3- (1 -naphthyl) thio ureido etc etc is listed.

【0020】

In description above "optionally substituted amidino group " and "optionally substituted guanidino group ", for example (1) C_{1-6} alkyl group (Such as example and methyl , ethyl) , 1 or 2 the C_{6-14} aryl group (Such as example and phenyl , naphthyl) etc which it is possible to have possessed can list (2) nitro group "substituent " as.

"optionally substituted amidino group " As, you can list for example amidino , N^{1-} methyl amidino , N^{1-} ethyl amidino , N^{1-} phenyl amidino , N^{1-} , N^{1-} -dimethyl amidino , N^{1-} , N^{2-} -dimethyl amidino , N^{1-} , N^{1-} -methyl - N^{1-} ethyl amidino , N^{1-} , N^{1-} -diethyl amidino , N^{1-} -methyl - N^{1-} ethyl

エニル)アミノなどが挙げられる。

「置換基を有していてもよい Guanidino 基」としては、例えば Guanidino、3-メチル Guanidino、3,3-ジメチル Guanidino、3,3-ジエチル Guanidino などが挙げられる。

[0021]

前記「置換基を有していてもよい環状アミノカルボニル基」における「環状アミノカルボニル基」としては、例えば 5 ないし 7 員環状アミノ基(例、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノなど)とカルボニル基とが結合した基、すなわちピロリジノカルボニル、ピペリジノカルボニル、ピペラジノカルボニル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニルなどが挙げられる。

「置換基を有していてもよい環状アミノカルボニル基」における「置換基」としては、例えば(1)C₁₋₆ アルキル基(例、メチル、エチルなど)、(2)C₇₋₁₆ アラルキル基(例、ベンジルなど)、(3)ニトロ基を 1 ないし 2 個有していてもよい C₆₋₁₄ アリール基(例、フェニル、ナフチルなど)、(4)ハロゲン化されていてもよい C₆₋₁₄ アリール-カルボニル基(例、ベンゾイル、フルオロベンゾイルなど)などが挙げられる。

「置換基を有していてもよい環状アミノカルボニル基」としては、例えばピロリジノカルボニル、ピペリジノカルボニル、(4-メチルピペリジノ)カルボニル、(4-フェニルピペリジノ)カルボニル、(4-ベンジルピペリジノ)カルボニル、(4-ベンゾイルピペリジノ)カルボニル、[4-(4-フルオロベンゾイル)ピペリジノ]カルボニル、(4-メチルピペラジノ)カルボニル、(4-フェニルピペラジノ)カルボニル、[4-(4-ニトロフェニル)ピペラジノ]カルボニル、(4-ベンジルピペラジノ)カルボニル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニルなどが挙げられる。

[0022]

前記「置換基を有していてもよいアミノチオカルボニル基」および「置換基を有していてもよいアミノスルホニル基」における「置換基」としては、例えば C₁₋₆ アルキル基(例、メチル、エチルなど)などが挙げられる。

「置換基を有していてもよいアミノチオカルボニル基」としては、例えばアミノチオカルボニル、メチルアミノチオカルボニル、ジメチルアミノチオカル

amidino, N¹, N¹-diethyl amidino, N¹-methyl-N¹-phenyl amidino, N¹, N¹-di(4-nitrophenyl) amidino etc.

"optionally substituted guanidino group" As, you can list for example guanidino, 3-methyl guanidino, 3,3-dimethyl guanidino, 3,3-diethyl guanidino etc.

[0021]

In aforementioned "optionally substituted ring condition amino carbonyl group", for example 5 to 7 member cyclic amino group (Such as example and pyrrolidino, piperidino, piperazino, morpholino, thiomorpholino) with you can list group, namely pyrrolidino carbonyl, piperidinocarbonyl, piperazino carbonyl, morpholino carbonyl, thiomorpholino carbonyl etc which carbonyl group connects "cyclic amino carbonyl group" as.

In "optionally substituted ring condition amino carbonyl group", for example (1) C₁₋₆ alkyl group (Such as example and methyl, ethyl), (2) C₇₋₁₆ aralkyl group (Such as example and benzyl), 1 or 2 C₆₋₁₄ aryl group which it is possible to have possessed (Such as example and phenyl, naphthyl), C₆₋₁₄ aryl-carbonyl group (Such as example and benzoyl, fluoro benzoyl) etc which the (4) halogenation is possible to be done can list (3) nitro group "substituent" as.

"optionally substituted ring condition amino carbonyl group" As, you can list for example pyrrolidino carbonyl, piperidinocarbonyl, (4-methyl piperidino) carbonyl, (4-phenyl piperidino) carbonyl, (4-benzyl piperidino) carbonyl, (4-benzoyl piperidino) carbonyl, [4-(4-fluoro benzoyl) piperidino] carbonyl, (4-methyl piperazino) carbonyl, (4-phenyl piperazino) carbonyl, [4-(4-nitrophenyl) piperazino] carbonyl, (4-benzyl piperazino) carbonyl, morpholino carbonyl, thiomorpholino carbonyl etc.

[0022]

In description above "optionally substituted amino thiocarbonyl group" and "optionally substituted amino sulfonyl group", you can list for example C₁₋₆ alkyl group (Such as example and methyl, ethyl) etc "substituent" as.

"optionally substituted amino thiocarbonyl group" As, you can list for example amino thiocarbonyl, methylamino thiocarbonyl, dimethylamino thiocarbonyl etc.

ルボニルなどが挙げられる。

「置換基を有していてもよいアミノスルホニル基」としては、例えばアミノスルホニル、メチルアミノスルホニル、ジメチルアミノスルホニルなどが挙げられる。

【0023】

前記「置換基を有していてもよい C₆₋₁₄ アリールスルホニルアミノ」における「置換基」としては、例えば(1)ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、(2)C₁₋₆ アルキル基(例、メチル、エチルなど)、(3)C₁₋₆ アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシなど)、(4)C₁₋₆ アルキル-カルボニルアミノ基(例、アセチルアミノなど)、(5)ニトロ基を1ないし2個有していてもよい C₆₋₁₄ アリール基(例、フェニル、ナフチルなど)などが挙げられる。

「置換基を有していてもよい C₆₋₁₄ アリールスルホニルアミノ」としては、例えばフェニルスルホニルアミノ、(4-メチルフェニル)スルホニルアミノ、(4-クロロフェニル)スルホニルアミノ、(2,5-ジクロロフェニル)スルホニルアミノ、(4-メトキシフェニル)スルホニルアミノ、(4-アセチルアミノフェニル)スルホニルアミノ、(4-ニトロフェニル)フェニルスルホニルアミノなどが挙げられる。

【0024】

R¹ における「置換基」は、好ましくは、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキル基、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルコキシ基、アミノ基、モノ-C₁₋₆ アルキルアミノ基、ジ-C₁₋₆ アルキルアミノ基、5ないし7員環状アミノ基、C₁₋₆ アルキル-カルボニルアミノ基、C₁₋₆ アルキルスルホニルアミノ基、C₁₋₆ アルコキシ-カルボニル基、カルボキシ基、カルバモイル基、モノ-C₁₋₆ アルキル-カルバモイル基、ジ-C₁₋₆ アルキル-カルバモイル基、アミノチオカルボニル基、フェニルスルホニルアミノ基などである。

【0025】

R¹ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」は、好ましくは、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキル、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルコキシ、ニトロ、シアノおよびヒドロキシから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい C₇₋₁₆ アラルキル基(好ましくはベンジル)などである。

【0026】

thiocarbonyl, dimethylamino thiocarbonyl etc.

"optionally substituted amino sulfonyl group " As, you can list for example amino sulfonyl, methylamino sulfonyl, dimethylamino sulfonyl etc.

【0023】

In aforementioned "optionally substituted C₆₋₁₄ aryl sulfonyl amino", for example (1) halogen atom (Such as example and fluorine, chlorine, bromine, iodine), (2) C₁₋₆ alkyl group (Such as example and methyl, ethyl), the (3) C₁₋₆ alkoxy group (Such as example and methoxy, ethoxy), (4) C₁₋₆ alkyl-carbonyl amino group (Such as example and acetyl amino), 1 or 2 C₆₋₁₄ aryl group (Such as example and phenyl, naphthyl) etc which it is possible to have possessed can list (5) nitro group "substituent" as.

"optionally substituted C₆₋₁₄ aryl sulfonyl amino " As, you can list for example phenyl sulfonyl amino, (4-methylphenyl) sulfonyl amino, (4-chlorophenyl) sulfonyl amino, (2 and 5-dichlorophenyl) sulfonyl amino, (4-methoxyphenyl) sulfonyl amino, (4-acetyl amino phenyl) sulfonyl amino, (4-nitrophenyl) phenyl sulfonyl amino etc.

【0024】

"substituent" in R¹ C₁₋₆ alkyl group, halogenation which preferably, halogen atom, nitro group, cyano group, hydroxyl group, halogenation is possible to be done is C₁₋₆ alkoxy group, amino group, mono C₁₋₆ alkyl amino group, di-C₁₋₆ alkyl amino group, 5 to 7 member cyclic amino group, C₁₋₆ alkyl-carbonyl amino group, C₁₋₆ alkyl sulfonyl amino group, C₁₋₆ alkoxy-carbonyl group, carboxyl, carbamoyl group, mono C₁₋₆ alkyl-carbamoyl group, di-C₁₋₆ alkyl-carbamoyl group, amino thiocarbonyl group, phenyl sulfonyl amino group etc which is possible to be done.

【0025】

"optionally substituted hydrocarbon group" which is shown with R¹ C₁₋₆ alkyl, halogenation which preferably, halogen atom, halogenation is possible to be done is C₁₋₆ alkoxy, nitro, cyano which is possible to be done and the substituent which is chosen from hydroxy 1 through 3 C₇₋₁₆ aralkyl group (preferably benzyl) etc which it is possible to have possessed.

【0026】

R¹ で示される「アシル基」としては、例えば、式:-(C=O)-R^{4a}、-(C=O)-OR^{4a}、-(C=O)-NR^{4a}R^{4b}、-SO₂-R^{4a}、-SO-R^{4a}、-(C=S)-OR^{4a} または -(C=S)NR^{4a}R^{4b} [式中、R^{4a} および R^{4b} はそれぞれ (i) 水素原子、(ii) 置換基を有していてもよい炭化水素基または (iii) 置換基を有していてもよい複素環基を示すか、R^{4a} と R^{4b} とは互いに結合して隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい含窒素複素環基を形成してもよい] で表されるアシル基などが挙げられる。

このうち好ましくは、式:-(C=O)-R^{4a} または -(C=O)-NR^{4a}R^{4b} [式中、各記号は前記と同意義を示す] で表されるアシル基である。

R^{4a} または R^{4b} で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、前記 R¹ として例示した「置換基を有していてもよい炭化水素基」が用いられる。

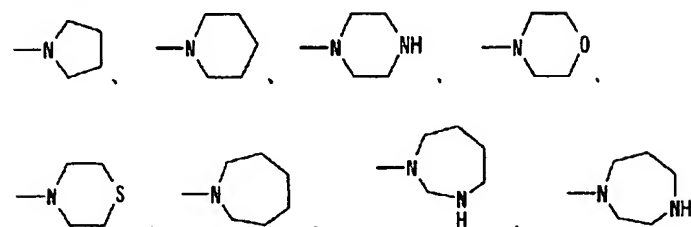
また、R^{4a} または R^{4b} で示される「置換基を有していてもよい複素環基」としては、前記 R¹ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「置換基」として例示した「置換基を有していてもよい複素環基」が用いられる。

[0027]

R^{4a} と R^{4b} とで形成される「置換基を有していてもよい含窒素複素環基」としては、例えば炭素原子および 1 個の窒素原子以外に、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を 1 ないし 3 個含有していてもよい 5 ないし 9 員 (好ましくは 5 ないし 7 員) の飽和含窒素複素環基などが挙げられる。

より具体的には、例えば、式

[化 23]



で表される基などが挙げられる。

It is shown with R^¹

, for example type:- (C=O) -R^{^{4a}, - (C=O) -OR^{^{4a}, - (C=O) -NR^{^{4a}R^{^{4b}, -SO₂-R^{^{4a}, -SO-R^{^{4a}, -(C=S)-OR^{^{4a} or - you can list acyl group etc which is displayed with the(C=S) NR^{^{4a}R^{^{4b} {In Formula, R^{^{4a} and R^{^{4b} it shows respective (i) hydrogen atom, (ii) optionally substituted hydrocarbon group or (iii) optionally substituted heterocyclic group, or connects with R^{^{4a} and R^{^{4b} mutually and with nitrogen atom which is adjacent it is possible to form optionally substituted nitrogen-containing heterocyclic group } "acyl group" as.}}}}}}}}}}}}}

preferably, type:- inside this (C=O) -R^{^{4a}}

 or - (C=O) -NR^{^{4a}R^{^{4b} it is a acyl group which is displayed with {In Formula, each signal shows same meaning as description above }.}}

It is shown with R^{^{4a}}

 or R^{^{4b}, "optionally substituted hydrocarbon group" as, it illustrated as theaforementioned R^{¹ it can use "optionally substituted hydrocarbon group" which.}}

In addition, it is shown with R^{^{4a}}

 or R^{^{4b}, in "optionally substituted hydrocarbon group" which is shown with aforesaid R^{¹ "optionally substituted heterocyclic group" as, it can use "optionally substituted heterocyclic group" which it illustrated "substituent" as.}}

[0027]

R^{^{4a}}

 and R^{^{4b} it is possible to contain other than nitrogen atom of for example carbon atom and 1, 1 through 3 with 5 or saturated nitrogen-containing heterocyclic group etc of 9 members (preferably 5 to 7 member) can list heteroatom which is chosen from nitrogen atom, oxygen atom and sulfur atom it is formed "optionally substituted nitrogen-containing heterocyclic group" as.}

More concrete, for example system

[Chemical Formula 23]

So you can list group etc which is displayed.

【0028】

該「置換基を有していてもよい含窒素複素環基」における「置換基」としては、前記 B 環で示される「置換基を有していてもよい複素環」における「置換基」として例示したものが挙げられる。

置換基の数は、例えば 1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個である。

R^{4a} および R^{4b} は、好ましくは、(i)水素原子、(ii)ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキル、(iii)C₁₋₆ アルキルおよび C₁₋₆ アルコキシから選ばれる置換基を 1 ないし 3 個有していてもよい C₆₋₁₄ アリール(例、フェニルなど)、(iii)C₇₋₁₆ アラルキル(例、ベンジルなど)、(iv)5 または 6 員複素環基(例、ピリジル、チエニル、フリルなど)などである。

上記 R¹ で示される「アシル基」は、好ましくは、ホルミル、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキル-カルボニル(例、アセチル、トリフルオロアセチル、プロピオニルなど)、5 ないし 6 員複素環カルボニル(例、ピリジルカルボニル、チエニルカルボニル、フリルカルボニルなど)、C₆₋₁₄ アリール-カルボニル(例、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイルなど)、C₇₋₁₆ アラルキル-カルボニル(例、フェニルアセチル、3-フェニルプロピオニルなど)、C₆₋₁₄ アリールスルホニル(例、フェニルスルホニル、ナフチルスルホニルなど)などである。

【0029】

R¹ は、好ましくは、(1)水素原子、(2)ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキル、(3)ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキル、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルコキシ、ニトロ、シアノおよびヒドロキシから選ばれる置換基を 1 ないし 3 個有していてもよい C₇₋₁₆ アラルキル基(好ましくはベンジル)、(4)ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキル-カルボニル、(5)C₆₋₁₄ アリール-カルボニルなどである。

R¹ は、さらに好ましくは、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキル、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルコキシ、ニトロ、シアノおよびヒドロキシから選ばれる置換基を 1 ないし 3 個有していてもよい C₇₋₁₆ アラルキル基(好ましくはベンジル)などである。

【0030】

前記式

【0028】

In said "optionally substituted nitrogen-containing heterocyclic group", in "optionally substituted heterocycle" which is shown with aforementioned B ring "substituent" as, you can list those which it illustrated "substituent" as.

number of substituents is, for example 1 to 5, preferably 1 through 3.

R^{^{4a}} and R^{^{4b}}, substituent which is chosen from C^{_{1- 6}}alkyl, (iii) C^{_{1- 6}}alkyl and C^{_{1- 6}}alkoxy which preferably, (i) hydrogen atom, (ii) halogenation are possible to be done 1 through 3 C^{₆₋₁₄}aryl which it is possible to have possessed (Such as example and phenyl), (iii) C^{₇₋₁₆}aralkyl (Such as example and benzyl), (iv) are 5 or 6 members heterocyclic group (Such as example and pyridyl, thienyl, furil) etc.

"acyl group" which is shown with above-mentioned R^¹, C^{_{1- 6}}alkyl-carbonyl which preferably, formyl, halogenation is possible to be done (Such as example and acetyl, trifluoroacetyl, propanoyl), 5 or 6 members heterocycle carbonyl (Such as example and pyridyl carbonyl, thienyl carbonyl, furil carbonyl), C^{₆₋₁₄}aryl-carbonyl (Such as example and benzoyl, 1-naphthoyl, 2-naphthoyl), the C^{₇₋₁₆}aralkyl-carbonyl (Such as example and phenyl acetyl, 3-phenyl propanoyl), is C^{₆₋₁₄}aryl sulfonyl (Such as example and phenyl sulfonyl, naphthyl sulfonyl) etc.

【0029】

R^¹, C^{_{1- 6}}alkyl, (3) halogen atom, halogenation which preferably, (1) hydrogen atom, (2) halogenation is possible to be done C^{_{1- 6}}alkyl, halogenation which is possible to be done substituent which is chosen from C^{_{1- 6}}alkoxy, nitro, cyano and hydroxy which are possible to be done 1 through 3 C^{₇₋₁₆}aralkyl group which it is possible to have possessed (preferably benzyl), is C^{_{1- 6}}alkyl-carbonyl, (5) C^{₆₋₁₄}aryl-carbonyl etc which (4) halogenation is possible to be done.

R^¹ furthermore C^{_{1- 6}}alkyl, halogenation which preferably, halogen atom, halogenation is possible to be done is C^{_{1- 6}}alkoxy, nitro, cyano which is possible to be done and substituent which is chosen from hydroxy 1 through 3 C^{₇₋₁₆}aralkyl group (preferably benzyl) etc which it is possible to have possessed.

【0030】

Aforementioned system

【化 24】



[式中の記号は前記と同意義を示す]で表される基の具体例としては、例えば 2,3-ジヒドロベンゾフラン;

3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾチオピラン;

2,3-ジヒドロ-1H-インドール;

1,2,3,4-テトラヒドロキノリン;

2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール;

1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン;

2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン、
2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、
2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン等のベンズアゼピン;

1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-1-ベンズアゾシン、
1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-2-ベンズアゾシン、
1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-3-ベンズアゾシンなどのベンズアゾシン;

2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-1-ベンズアゾン、
2,3,4,5, 6,7-ヘキサヒドロ-1H-2-ベンズアゾン、
2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-3-ベンズアゾン、
2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-4-ベンズアゾンなどのベンズアゾン;

2,3-ジヒドロベンズオキサゾール等のベンズオキサゾール;

2,3-ジヒドロベンゾチアゾール等のベンゾチアゾール;

2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール等のベンズイミダゾール;

3,4-ジヒドロ-1H-2,1-ベンズオキサジン、3,4-ジヒドロ-1H-2,3-ベンズオキサジン、3,4-ジヒドロ-2H-1,2-ベンズオキサジン、3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン、3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン、3,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン等のベンズオキサジン;

3,4-ジヒドロ-1H-2,1-ベンゾチアジン、3,4-ジヒドロ-1H-2,3-ベンゾチアジン、3,4-ジヒドロ-2H-1,2-ベンゾチアジン、3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン、3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンゾチアジン、3,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾチアジン等のベンゾチアジン;

[Chemical Formula 24]

As embodiment of group which is displayed with [signal in Formula shows same meaning as description above], for example 2, 3- dihydro benzofuran ;

3 and 4 -dihydro -2H-1- benzothiopyran ;

2 and 3 -dihydro -1H-indole ;

1, 2, 3 and 4 -tetrahydroquinoline ;

2 and 3 -dihydro -1H-isoindole ;

1, 2, 3 and 4 -tetrahydroisoquinoline ;

2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-1- benz azepine , 2, 3, 4, 5-tetrahydro -1H-2- benz azepine , 2, 3, 4, 5-tetrahydro -1H-3- benz azepine or other benz azepine ;

1, 2, 3, 4, 5 and 6 -hexahydro -1- benz azocine , 1, 2, 3, 4, 5, 6-hexahydro -2- benz azocine , 1, 2, 3, 4, 5, 6-hexahydro -3- benz azocine or other benz azocine ;

2, 3, 4, 5, 6 and 7 -hexahydro -1H-1- benz azonine , 2, 3, 4, 5, 6, 7-hexahydro -1H-2- benz azonine , 2, 3, 4, 5, 6, 7-hexahydro -1H-3- benz azonine , 2, 3, 4, 5, 6, 7-hexahydro -1H-4- benz azonine or other benz azonine ;

2 and 3 -dihydro benzoxazole or other benzoxazole ;

2 and 3 -dihydro benzothiazole or other benzothiazole ;

2 and 3 -dihydro -1H-benzimidazole or other benzimidazole ;

3 and 4 -dihydro -1H-2, 1- benzoxazine , 3, 4- dihydro -1H-2, 3- benzoxazine , 3, 4- dihydro -2H-1, 2- benzoxazine , 3, 4- dihydro -2H-1, 4- benzoxazine , 3, 4- dihydro -2H-1, 3- benzoxazine , 3, 4- dihydro -2H-3, 1- benzoxazine or other benzoxazine ;

3 and 4 -dihydro -1H-2, 1- benzothiazine , 3, 4- dihydro -1H-2, 3- benzothiazine , 3, 4- dihydro -2H-1, 2- benzothiazine , 3, 4- dihydro -2H-1, 4- benzothiazine , 3, 4- dihydro -2H-1, 3- benzothiazine , 3, 4- dihydro -2H-3, 1- benzothiazine or other benzothiazine ;

1,2,3,4-テトラヒドロシンノリン、1,2,3,4-テトラヒドロフタラジン、1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン、1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン等のベンゾジアジン;

3,4-ジヒドロ-1,2-ベンズオキサチン、3,4-ジヒドロ-2,1-ベンズオキサチン、2,3-ジヒドロ-1,4-ベンズオキサチン、1,4-ジヒドロ-2,3-ベンズオキサチン、4H-1,3-ベンズオキサチン、4H-3,1-ベンズオキサチン等のベンズオキサチン;

3,4-ジヒドロ-1,2-ベンゾジオキシン、2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン、1,4-ジヒドロ-2,3-ベンゾジオキシン、4H-1,3-ベンゾジオキシン等のベンゾジオキシン;

3,4-ジヒドロ-1,2-ベンズジチン、2,3-ジヒドロ-1,4-ベンズジチン、1,4-ジヒドロ-2,3-ベンズジチン、4H-1,3-ベンズジチン等のベンズジチン;

2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2-ベンズオキサゼピン、2,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンズオキサゼピン、2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-ベンズオキサゼピン、2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンズオキサゼピン、1,3,4,5-テトラヒドロ-2,1-ベンズオキサゼピン、1,3,4,5-テトラヒドロ-2,3-ベンズオキサゼピン、1,3,4,5-テトラヒドロ-2,4-ベンズオキサゼピン、1,2,4,5-テトラヒドロ-3,1-ベンズオキサゼピン、1,2,4,5-テトラヒドロ-3,2-ベンズオキサゼピン、1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン等のベンズオキサゼピン;

2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2-ベンゾチアゼピン、2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-ベンゾチアゼピン、2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン、1,3,4,5-テトラヒドロ-2,1-ベンゾチアゼピン、1,3,4,5-テトラヒドロ-2,4-ベンゾチアゼピン、1,2,4,5-テトラヒドロ-3,1-ベンゾチアゼピン、1,2,4,5-テトラヒドロ-3,2-ベンゾチアゼピン、1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾチアゼピン等のベンゾチアゼピン;

2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,2-ベンゾチアゼピン、2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,3-ベンゾチアゼピン、2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,4-ベンゾチアゼピン、2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾチアゼピン、2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2,3-ベンゾチアゼピン、2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2,4-ベンゾチアゼピン等のベンゾチアゼピン;

4,5-ジヒドロ-1,3-ベンゾジオキセピン、4,5-ジヒドロ-3H-1,2-ベンゾジオキセピン、2,3-ジヒドロ-5H-1,4-ベンゾジオキセピン、3,4-ジヒドロ-2H-1,5-ベンゾジオキセピン、4,5-ジヒドロ-1H-2,3-ベンゾジオキセピン、1,5-ジヒドロ-2,4-ベンゾジオキセピン等のベンゾジオキセピン;

1, 2, 3 and 4 -tetrahydro cinnoline , 1, 2, 3, 4- tetrahydro phthalazine , 1, 2, 3, 4- tetrahydro quinazoline , 1, 2, 3, 4- tetrahydro quinoxaline or other benzo diazine ;

3 and 4 -dihydro -1, 2- benz oxa thiin , 3, 4- dihydro -2, 1- benz oxa thiin , 2, 3- dihydro -1, 4- benz oxa thiin , 1, 4- dihydro -2, 3- benz oxa thiin , 4H-1, 3- benz oxa thiin , 4H-3, 1- benz oxa thiin or other benz oxa thiin ;

3 and 4 -dihydro -1, 2- benzo dioxine , 2, 3- dihydro -1, 4- benzo dioxine , 1, 4- dihydro -2, 3- benzo dioxine , 4H-1, 3- benzo dioxine or other benzo dioxine ;

3 and 4 -dihydro -1, 2- benz di thiin , 2, 3- dihydro -1, 4- benz di thiin , 1, 4- dihydro -2, 3- benz di thiin , 4H-1, 3- benz di thiin or other benz di thiin ;

2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1, 2- benz oxazepine , 2, 3, 4, 5-tetrahydro -1, 3- benz oxazepine , 2, 3, 4, 5-tetrahydro -1, 4- benz oxazepine , 2, 3, 4, 5-tetrahydro -1, 5-benz oxazepine , 1, 3, 4, 5-tetrahydro -2, 1- benz oxazepine , 1, 3, 4, 5-tetrahydro -2, 3- benz oxazepine , 1, 3, 4, 5-tetrahydro -2, 4- benz oxazepine , 1, 2, 4, 5-tetrahydro -3, 1- benz oxazepine , 1, 2, 4, 5-tetrahydro -3, 2- benz oxazepine , 1, 2, 3, 5-tetrahydro -4, 1- benz oxazepine or other benz oxazepine ;

2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1, 2- benzothiazepine , 2, 3, 4, 5-tetrahydro -1, 4- benzothiazepine , 2, 3, 4, 5-tetrahydro -1, 5-benzothiazepine , 1, 3, 4, 5-tetrahydro -2, 1- benzothiazepine , 1, 3, 4, 5-tetrahydro -2, 4- benzothiazepine , 1, 2, 4, 5-tetrahydro -3, 1- benzothiazepine , 1, 2, 4, 5-tetrahydro -3, 2- benzothiazepine , 1, 2, 3, 5-tetrahydro -4, 1- benzothiazepine or other benzothiazepine ;

2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-1, 2- benzothiazepine , 2, 3, 4, 5-tetrahydro -1H-1, 3- benzodiazepine , 2, 3, 4, 5-tetrahydro -1H-1, 4- benzodiazepine , 2, 3, 4, 5-tetrahydro -1H-1, 5-benzodiazepine , 2, 3, 4, 5-tetrahydro -1H-2, 3- benzodiazepine , 2, 3, 4, 5-tetrahydro -1H-2, 4- benzodiazepine or other benzodiazepine ;

4 and 5 -dihydro -1, 3- benzo di oxepin , 4, 5-dihydro -3H-1, 2- benzo di oxepin , 2, 3- dihydro -5H-1, 4- benzo di oxepin , 3, 4- dihydro -2H-1, 5-benzo di oxepin , 4, 5-dihydro -1H-2, 3- benzo di oxepin , 1, 5-dihydro -2, 4- benzo di oxepin or other benzo di oxepin ;

ンゾジオキセピン等のベンゾジオキセピン;

4,5-ジヒドロ-1H-2,3-ベンゾチエピン、1,5-ジヒドロ-2,4-ベンゾジチエピン、3,4-ジヒドロ-2H-1,5-ベンゾジチエピン、2,3-ジヒドロ-5H-1,4-ベンゾジチエピン等のベンゾジチエピン、3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンズオキサゾシン、3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,6-ベンズオキサゾシン等のベンズオキサゾシン;3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾチアゾシン、3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,6-ベンゾチアゾシン等のベンゾチアゾシン;1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-1,6-ベンゾジアゾシン等のベンゾジアゾシン;2,3,4,5-テトラヒドロ-1,6-ベンズオキサチオシン等のベンズオキサチオシン;2,3,4,5-テトラヒドロ-1,6-ベンゾジオキソシン等のベンゾジオキソシン;1,3,5-ベンゾトリオキセピン、5H-1,3,4-ベンゾトリオキセピン等のベンゾトリオキセピン;3,4-ジヒドロ-1H-5,2,1-ベンズオキサチアゼピン、3,4-ジヒドロ-2H-5,1,2-ベンズオキサチアゼピン、4,5-ジヒドロ-3,1,4-ベンズオキサチアゼピン、4,5-ジヒドロ-3H-1,2,5-ベンズオキサチアゼピン等のベンズオキサチアゼピン;2,3,4,5-テトラヒドロ-1,3,4-ベンズオキサジアゼピン等のベンズオキサジアゼピン;2,3,4,5-テトラヒドロ-1,3,5-ベンズチアジアゼピン等のベンズチアジアゼピン;2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,2,5-ベンゾトリアゼピン等のベンゾトリアゼピン;4,5-ジヒドロ-1,3,2-ベンズオキサチエピン、4,5-ジヒドロ-1H-2,3-ベンズオキサチエピン、3,4-ジヒドロ-2H-1,5-ベンズオキサチエピン、4,5-ジヒドロ-3H-1,2-ベンズオキサチエピン、4,5-ジヒドロ-3H-2,1-ベンズオキサチエピン、2,3-ジヒドロ-5H-1,4-ベンズオキサチエピン、2,3-ジヒドロ-5H-4,1-ベンズオキサチエピンなどの 2 環式縮合ベンゼン環から水素原子を 1 個除去してできる基が挙げられる。

なかでも、2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、2,3-ジヒドロ-1H-インドール、2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-ベンズオキサゼピンなどの 2 環式縮合ベンゼン環から水素原子を 1 個除去してできる基が好ましい。

[0031]

「芳香環(好ましくはベンゼン環)と置換基を有していてもよい単環式複素環とが縮合する場合」の好ましい例としては、例えば式

[化 25]



4 and 5 -dihydro -1H-2, 3- benzo thiepine , 1, 5-dihydro -2, 4-benzo dosulepin , 3, 4- dihydro -2H-1, 5-benzo dosulepin , 2, 3- dihydro -5H-1, 4- benzo dosulepin or other benzo dosulepin , 3, 4, 5, 6-tetrahydro -2H-1, 5-[benzuokisazoshin] , 3, 4, 5 and 6 -tetrahydro -2H-1, 6-[benzuokisazoshin] or other [benzuokisazoshin] ; 3, 4, 5 and 6-tetrahydro -2H-1, 5- [benzochiazoshin] , 3, 4, 5 and 6 -tetrahydro -2H-1, 6- [benzochiazoshin] or other [benzochiazoshin] ; 1, 2, 3, 4, 5 and 6-hexahydro -1, 6-benzo diazo syn or other benzo diazo syn ; 2, 3, 4, 5-tetrahydro -1, 6-benz oxa thio syn or other benz oxa thio syn ; 2, 3, 4, 5-tetrahydro -1, 6-benzo di oxocine or other benzo di oxocine ; 1, 3, 5-benzo tri oxepin , 5H-1, 3, 4- benzo tri oxepin or other benzo tri oxepin ; 3, 4- dihydro -1H-5, 2, 1- benz oxa thiazepine , 3, 4- dihydro -2H-5, 1, 2- benz oxa thiazepine , 4, 5-dihydro -3, 1, 4- benz oxa thiazepine , 4, 5-dihydro -3H-1, 2, 5-benz oxa thiazepine or other benz oxa thiazepine ; 2, 3, 4, 5-tetrahydro -1, 3, 4- benz oxa diazepine or other benz oxa diazepine ; 2, 3, 4, 5-tetrahydro -1, 3, 5-benz thia diazepine or other benz thia diazepine ; 2, 3, 4, 5-tetrahydro -1H-1, 2, 5-[benzotoriazepin] or other [benzotoriazepin] ; 4 and 5 -dihydro -1, 3, 2- benzo oxa thiepine , 4, 5-dihydro -1H-2, 3-benz oxa thiepine , 3, 4- dihydro -2H-1, 5-benz oxa thiepine , 4, 5-dihydro -3H-1, 2- benz oxa thiepine , 4, 5-dihydro -3H-2, 1- benz oxa thiepine , 2, 3- dihydro -5H-1, 4- benz oxa thiepine , 2, 3- dihydro -5H-4, 1- benz oxa thiepine or other 2 rings 1 removing hydrogen atom from the type fused benzene ring , you can list basis which it is possible.

Even among them, 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine , 2, 3, 4, 5-tetrahydro -1H-2- benz azepine , 2, 3- dihydro -1H-indole , 2, 3, 4, 5-tetrahydro -1, 4- benz oxazepine or other 2 rings 1 removing hydrogen atom from the type fused benzene ring , basis which it is possible is desirable.

[0031]

As example where "aromatic ring (preferably benzene ring) with optionally substituted monocyclic heterocycle condenses when " is desirable, for example system

[Chemical Formula 25]

[式中、B'環はオキシ基でさらに置換されていてもよい5ないし9員の含窒素複素環を、その他の各記号は前記と同意義を示す]で表される基などが挙げられる。

B'環で示される「オキシ基でさらに置換されていてもよい5ないし9員の含窒素複素環」における「5ないし9員の含窒素複素環」としては、前記B'環で示される「置換基を有していてもよい複素環」において例示した「複素環」のうち、炭素原子および1個の窒素原子以外に、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個含有していてもよい5ないし9員の含窒素複素環基が挙げられる。

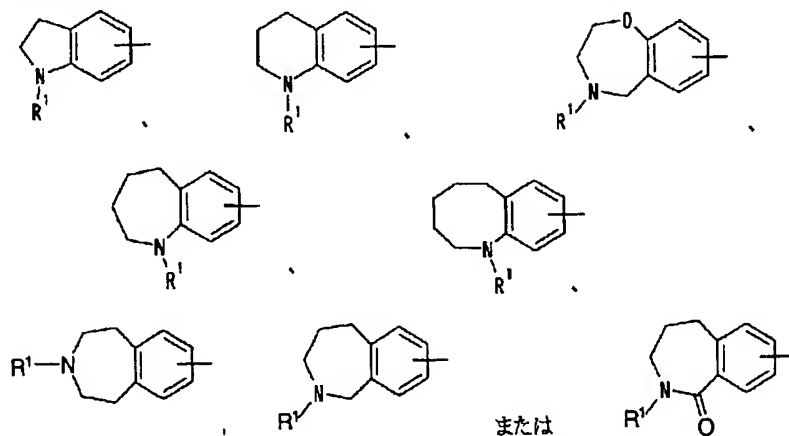
該「5ないし9員の含窒素複素環」は、好ましくは5ないし9員の非芳香族含窒素複素環、例えば、ピロリジン、ピペリジン、ヘキサメチレンイミン、ヘプタメチレンイミン、ピペラジン、ホモピペラジン、テトラヒドロオキサゼピン、モルホリン、チオモルホリンなどである。

B'環で示される「オキシ基でさらに置換されていてもよい5ないし9員の含窒素複素環」において、オキシ基の数は、例えば1ないし3個、好ましくは1ないし2個である。

【0032】

「芳香環(好ましくはベンゼン環)と置換基を有していてもよい単環式複素環とが縮合する場合」のさらに好ましい例としては、例えば式

【化 26】



[式中、R¹は前記と同意義を示す]で表される基などが挙げられる。

なかでも、式

You can list group etc which is displayed with {In Formula, as for B' ring with oxo group furthermore optionally substitutable 5 or nitrogen-containing heterocycle of 9 members, as for other each signal same meanings description above it shows }.

In "With oxo group furthermore optionally substitutable 5 or nitrogen-containing heterocycle of 9 members " which is shown with B' ring among "heterocycle " which were illustrated in "optionally substituted heterocycle " which is shown with aforementioned B ring "nitrogen-containing heterocycle of 5 or 9 members "as, other than nitrogen atom of carbon atom and 1, 1 through 3 nitrogen-containing heterocyclic group of 5 or 9 members which it is possible to contain can list heteroatom which is chosen from nitrogen atom, oxygen atom and sulfur atom.

said "nitrogen-containing heterocycle of 5 or 9 members " preferably 5 or is nonaromatic nitrogen-containing heterocycle, for example pyrrolidine, piperidine, hexamethylene imine, heptamethylene imine, piperazine, homo piperazine, tetrahydro oxazepine, morpholine, thiomorpholine etc of 9 members.

Quantity of oxo group, for example 1 through 3, preferably 1 or 2 is in "With oxo group furthermore optionally substitutable 5 or nitrogen-containing heterocycle of 9 members " which is shown with B' ring.

【0032】

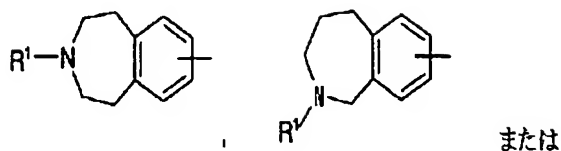
"aromatic ring (preferably benzene ring) with optionally substituted monocyclic heterocycle condenses when " furthermore as desirable example, for example system

[Chemical Formula 26]

You can list group etc which is displayed with {In Formula, R¹ shows same meaning as description above }.

Even among them, formula

【化 27】

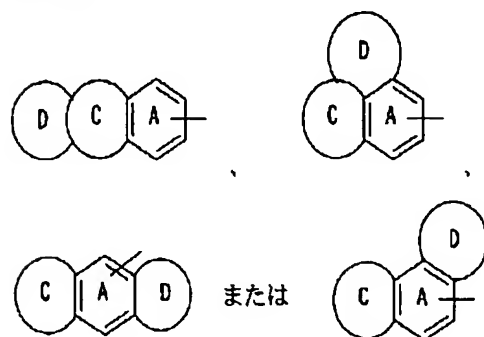


【式中、R' は前記と同意義を示す】で表される基などが好ましい。

【0033】

上記(2)に関し、芳香環(好ましくはベンゼン環)と置換基を有していてもよい2環式複素環とが縮合する場合、あるいは芳香環(好ましくはベンゼン環)と同一または異なる2種の単環(但し、少なくとも一方の環が単環式複素環である)とが縮合する場合の具体例としては、例えば、式

【化 28】



【式中、A 環は前記と同意義を、C 環および D 環の一方は置換基を有していてもよい複素環を、他方は置換基を有していてもよい5ないし9員環を示す】で表される基などが挙げられる。

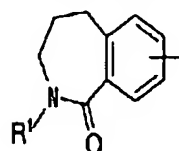
【0034】

C 環または D 環で示される「置換基を有していてもよい複素環」としては、前記 B 環として例示した「置換基を有していてもよい複素環」が挙げられる。

C 環または D 環で示される「置換基を有していてもよい5ないし9員環」における「5ないし9員環」としては、5ないし9員複素環および5ないし9員炭素環が挙げられる。

ここで、「5ないし9員複素環」としては、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個含有していてもよい5ないし9員複素環、例えばピリジン、ピラジン、ピリミ

【Chemical Formula 27】



group etc which is displayed with {In Formula, R¹ shows same meaning as description above } is desirable.

【0033】

It regards above-mentioned (2), when aromatic ring (preferably benzene ring) with optionally substituted 2 rings type heterocycle condenses, or aromatic ring (preferably benzene ring) with as embodiment when monocycle (However, ring of at least one is monocyclic heterocycle .) of identical or different 2 kinds condenses, for example system

【Chemical Formula 28】

You can list group etc which is displayed with {In Formula, as for A ring same meaning as description above, as for one side of C ring and ring D optionally substituted heterocycle, as for other optionally substituted 5 or 9 -member ring it shows }.

【0034】

It is shown with C ring or ring D, "optionally substituted heterocycle " as, it illustrated as theaforementioned B ring you can list "optionally substituted heterocycle " which.

In "optionally substituted 5 or 9 -member ring " which is shown with C ring or ring D 5 or 9 members heterocycle andyou can list 5 or 9 members carbon ring "5 or 9 -member ring " as.

Here, 1 through 3 5 or 9 members heterocycle, for example pyridine, pyrazine, pyrimidine, imidazole, furan, thiophene, dihydropyridine, diazepine, oxazepine, pyrrolidine, piperidine, hexamethylene imine,

ジン、イミダゾール、フラン、チオフェン、ジヒドロピリジン、ジアゼピン、オキサゼピン、ピロリジン、ピペリジン、ヘキサメチレンイミン、ヘプタメチレンイミン、テトラヒドロフラン、ピペラジン、ホモピペラジン、テトラヒドロオキサゼピン、モルホリン、チオモルホリンなどが挙げられる。

「5 ないし 9 員炭素環」としては、例えばベンゼン、シクロペンタン、シクロペンテン、シクロヘキサン、シクロヘキセン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタン、シクロヘプテン、シクロヘプタジエンなどが挙げられる。

「5 ないし 9 員環」は、好ましくは 5 ないし 7 員環であり、さらに好ましくは 5 ないし 7 員炭素環である。

とりわけ、ベンゼン、シクロヘキサンなどが好ましい。

C 環または D 環で示される「置換基を有していてもよい 5 ないし 9 員環」における「置換基」としては、前記 B 環で示される「置換基を有していてもよい複素環」における「置換基」として例示したものが挙げられる。

【0035】

前記式

【化 29】



〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕で表される基の具体例としては、カルバゾール、1,2,3,4,4a,9a-ヘキサヒドロカルバゾール、9,10-ジヒドロアクリジン、1,2,3,4-テトラヒドロアクリジン、10,11-ジヒドロ-5H-ジベンズ〔b,f〕アゼピン、5,6,7,12-テトラヒドロジベンズ〔b,g〕アゾシン、6,11-ジヒドロ-5H-ジベンズ〔b,e〕アゼピン、6,7-ジヒドロ-5H-ジベンズ〔c,e〕アゼピン、5,6,11,12-テトラヒドロジベンズ〔b,f〕アゾシン、ジベンゾフラン、9H-キサンテン、10,11-ジヒドロジベンズ〔b,f〕オキセピン、6,11-ジヒドロジベンズ〔b,e〕オキセピン、6,7-ジヒドロ-5H-ジベンズ〔b,g〕オキソシン、ジベンゾチオフェン、9H-チオキサンテン、10,11-ジヒドロジベンズ〔b,f〕チエピン、6,11-ジヒドロジベンズ〔b,e〕チエピン、6,7-ジヒドロ-5H-ジベンズ〔b,g〕チオシン、10H-フェノチアジン、10H-フェノキサジン、5,10-ジヒドロフェナジン、10,11-ジベンズ〔b,f〕〔1,4〕チアゼピン、10,11-ジヒドロジベンズ〔b,f〕〔1,4〕オキサゼピン、2,3,5,6,11,11a-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ〔2,1-b〕〔3〕ベンズアゼピン、

heptamethylene imine, tetrahydrofuran, piperazine, homo piperazine, tetrahydro oxazepine, morpholine, thiomorpholine etc which it is possible to contain can list heteroatom which is chosen from nitrogen atom, oxygen atom and sulfur atom "5 or 9 members heterocycle " as.

"5 or 9 members carbon ring " As, you can list for example benzene, cyclopentane, cyclopentene, cyclohexane, cyclohexene, cyclohexadiene, cycloheptane, cycloheptene, cyclo heptadiene etc.

"5 or 9 -member ring ", with preferably 5 to 7 member ring, furthermore is preferably 5 to 7 member carbon ring .

Especially, benzene, cyclohexane etc is desirable.

In "optionally substituted 5 or 9 -member ring " which is shown with C ring or ring D in "optionally substituted heterocycle " which is shown with aforementioned B ring "substituent " as, you can list those which it illustrated "substituent " as.

【0035】

Aforementioned system

【Chemical Formula 29】

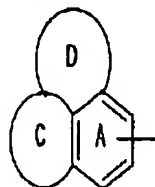
1 removing hydrogen atom from carbazole, 1, 2, 3, 4, 4a, 9a-hexahydro carbazole, 9, 10-dihydro acridine, 1, 2, 3, 4-tetrahydro acridine, 10, 11-dihydro -5H-di benz {b, f} azepine, 5, 6, 7, 12-tetrahydro di benz {b, g} azocine, 6, 11-dihydro -5H-di benz {b, e} azepine, 6, 7-dihydro -5H-di benz {c, e} azepine, 5, 6, 11, 12-tetrahydro di benz {b, f} azocine, dibenzofuran, 9H-xanthene, 10, 11-dihydro di benz {b, f} oxepin, 6, 11-dihydro di benz {b, e} oxepin, 6, 7-dihydro -5H-di benz {b, g} oxocine, dibenzothiophene, 9H-thioxanthene, 10, 11-dihydro di benzo {b, f} thiepine, 6, 11-dihydro di benzo {b, e} thiepine, 6, 7-dihydro -5H-di benzo {b, g} thio syn, 10H-phenothiazine, 10H-phenoxazine, 5, 10-dihydro phenazine, 10, 11-di benzo {b, f} {1 and 4} thiazepine, 10, 11-dihydro di benz {b, f} {1 and 4} oxazepine, 2, 3, 5, 6, 11, 11a-hexahydro -1H-pyrrolo {2 and 1 -b} [3] benz azepine, 10, 11-dihydro -5H-di benzo {b, e} {1 and 4} diazepine, 5, 11-dihydro di benz {b, e} {1 and 4} oxazepine, 5, 11-dihydro di benzo {b, f} {1 and 4} thiazepine, 10, 11-dihydro -5H-di benzo {b, e} {1 and 4} diazepine, 1, 2, 3, 3a, 8, 8a-hexahydro pyrrolo {2 and 3 -b}

10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,e][1,4]ジアゼピン、5,11-ジヒドロジベンゾ[b,e][1,4]オキサゼピン、5,11-ジヒドロジベンゾ[b,f][1,4]チアゼピン、10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,e][1,4]ジアゼピン、1,2,3,3a,8,8a-ヘキサヒドロピロロ[2,3-b]インドールなどの3環式縮合ベンゼン環から水素原子を1個除去してできる基が挙げられる。

[0036]

前記式

【化 30】



〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕で表される基の具体例としては、1H,3H-ナフト[1,8-cd][1,2]オキサジン、ナフト[1,8-de]-1,3-オキサジン、ナフト[1,8-de]-1,2-オキサジン、1,2,2a,3,4,5-ヘキサヒドロベンゾ[cd]インドール、2,3,3a,4,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[de]キノリン、4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン、1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン、5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン、1H,5H-ベンゾ[ij]キノリジン、アゼピノ[3,2,1-hi]インドール、1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロアゼピノ[3,2,1-hi]インドール、1H-ピリド[3,2,1-jk][1]ベンズアゼピン、5,6,7,8-テトラヒドロ-1H-ピリド[3,2,1-jk][1]ベンズアゼピン、1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-1H-ピリド[3,2,1-jk][1]ベンズアゼピン、2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリン、1,2,3,4,4a,5,6,7-オクタヒドロナフト[1,8-bc]アゼピン、2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-1H-ピリド[3,2,1-jk][1]ベンズアゼピンなどの3環式縮合ベンゼン環から水素原子を1個除去してできる基が挙げられる。

[0037]

前記式

【化 31】



〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕で表される基の具体例としては、1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロベンゾ[1,2-b:4,5-b']ジピロール、1,2,3,5,6,7-ヘ

indole or other 3 rings type fused benzene ring as embodiment of group which is displayed with {In Formula, each signal shows same meaning as description above }, you can list basis which it is possible.

[0036]

Aforementioned system

[Chemical Formula 30]

1 H, 3H-naphtho {1 and 8 -cd } {1 and 2 } oxazine , naphtho {1 and 8 -de } - 1 and 3 -oxazine , naphtho {1 and 8 -de } - 1 and 2 -oxazine , 1, 2, 2a, 3, 4, 5-hexahydro benz 1 removing hydrogen atom from {cd } indole , 2, 3, 3a, 4, 5, 6-hexahydro -1H-benzo {de } quinoline , 4H-pyrrolo {3, 2 and 1 -ij } quinoline , 1, 2, 5, 6-tetrahydro -4H-pyrrolo {3, 2 and 1 -ij } quinoline , 5, 6-dihydro -4H-pyrrolo {3, 2 and 1 -ij } quinoline , 1H, 5H-benzo {ij } quinolizine , azepino {3, 2 and 1 -hi } indole , 1, 2, 4, 5, 6, 7-hexahydro azepino {3, 2 and 1 -hi } indole , 1H-pyrido {3, 2 and 1 -jk } [1] benz azepine , 5, 6, 7, 8-tetrahydro -1H-pyrido {3, 2 and 1 -jk } [1] benz azepine , 1, 2, 5, 6, 7, 8-hexahydro -1H-pyrido {3, 2 and 1 -jk } [1] benz azepine , 2, 3- dihydro -1H-benz {de } isoquinoline , 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7-octa hydro naphtho {1 and 8 -bc } azepine , 2, 3, 5, 6, 7, 8-hexahydro -1H-pyrido {3, 2 and 1 -jk } [1] benz azepine or other 3 rings type fused benzene ring as embodiment of group which is displayed with {In Formula, each signal shows same meaning as description above }, you can list basis which it is possible.

[0037]

Aforementioned system

[Chemical Formula 31]

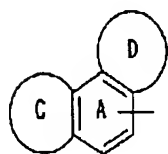
1, 2, 3, 5, 6 and 7 -hexahydro benzo 1 removing hydrogen atom from {1 and 2 -b:4, 5-b' } di pyrrole , 1, 2, 3, 5, 6, 7-hexahydro cyclo pen jp7 {f } indole or other 3 rings type

キサヒドロシクロペント[f]インドールなどの 3 環式縮合ベンゼン環から水素原子を 1 個除去してできる基が挙げられる。

【0038】

前記式

【化 32】

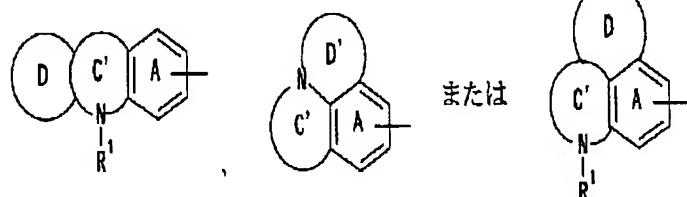


〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕で表される基の具体例としては、1,2,3,6,7,8-ヘキサヒドロシクロペント[e]インドール、2,3,4,7,8,9-ヘキサヒドロ-1H-シクロペント[f]キノリンなどの 3 環式縮合ベンゼン環から水素原子を 1 個除去してできる基が挙げられる。

【0039】

「芳香環(好ましくはベンゼン環)とが置換基を有していてもよい 2 環式複素環とが縮合する場合、あるいは芳香環(好ましくはベンゼン環)と同一または異なる 2 種の単環(但し、少なくとも一方の環が単環式複素環である)とが縮合する場合」の好ましい例としては、例えば式

【化 33】



〔式中、C'環および D'環は、同一または異なって、オキシ基でさらに置換されていてもよい 5 ないし 9 員の含窒素複素環を、その他の各記号は前記と同意義を示す〕で表される基などが挙げられる。

C'環または D'環で示される「オキシ基でさらに置換されていてもよい 5 ないし 9 員の含窒素複素環」としては、前記 B'環として例示した「オキシ基でさらに置換されていてもよい 5 ないし 9 員の含窒素複素環」が挙げられる。

「芳香環(好ましくはベンゼン環)と置換基を有し

fused benzene ring as embodiment of group which is displayed with the {In Formula, each signal shows same meaning as description above }, you can list basis which it is possible.

【0038】

Aforementioned system

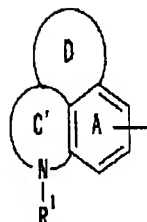
[Chemical Formula 32]

1, 2, 3, 6, 7 and 8 -hexahydro cyclo pen jp7 1 removing hydrogen atom from {e } indole , 2, 3, 4, 7, 8, 9-hexahydro -1H-cyclopenta {f } quinoline or other 3 rings type fused benzene ring as embodiment of group which is displayed with the {In Formula, each signal shows same meaning as description above }, you can list basis which it is possible.

【0039】

As example where "When aromatic ring (preferably benzene ring) optionally substituted 2 rings type heterocycle condenses, or aromatic ring (preferably benzene ring) with monocycle (However, ring of at least one is monocyclic heterocycle .) of identical or different 2 kinds condenses when " is desirable, for example system

[Chemical Formula 33]



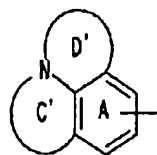
You can list group etc which is displayed with {In Formula, as for C' ring and D' ring, with identical or different , oxo group furthermore optionally substitutable 5 or nitrogen-containing heterocycle of 9 members , as for other each signal same meaning as description above it shows }.

It is shown with C' ring or D' ring, "With oxo group furthermore optionally substitutable 5 or nitrogen-containing heterocycle of 9 members " as, it illustrated as aforementioned B' ring you can list "With oxo group furthermore optionally substitutable 5 or nitrogen-containing heterocycle of 9 members " which.

"When aromatic ring (preferably benzene ring) with

ていてもよい 2 環式複素環とが縮合する場合、あるいは芳香環(好ましくはベンゼン環)と同一または異なる 2 種の単環(但し、少なくとも一方の環が単環式複素環である)とが縮合する場合」のさらに好ましい例としては、例えば式

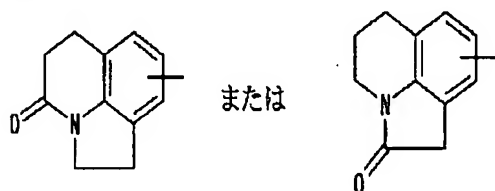
【化 34】



〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕で表される基などが挙げられる。

なかでも、式

【化 35】

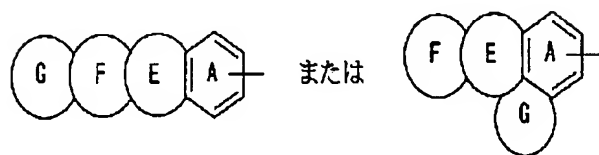


で表される基などが好ましい。

【0040】

上記(3)に関し、芳香環(好ましくはベンゼン環)と置換基を有していてもよい 3 環式複素環とが縮合する場合の具体例としては、例えば、式

【化 36】



〔式中、A 環は前記と同意義を、E 環、F 環および G 環の少なくとも一つの環は置換基を有していてもよい複素環を、その他の環は置換基を有していてもよい 5 ないし 9 員環を示す〕で表される基などが挙げられる。

E 環、F 環または G 環で示される「置換基を有していてもよい複素環」としては、前記 B 環として例示した「置換基を有していてもよい複素環」が挙げられる。

E 環、F 環または G 環で示される「置換基を有し

optionally substituted 2 rings type heterocycle condenses, or aromatic ring (preferably benzene ring) with monocycle (However, ring of at least one is monocyclic heterocycle .) of identical or different 2 kinds condenses when " furthermore as desirable example, for example system

[Chemical Formula 34]

You can list group etc which is displayed with {In Formula, each signal shows same meaning as description above }.

Even among them, formula

[Chemical Formula 35]

So group etc which is displayed is desirable.

[0040]

It regards above-mentioned (3), aromatic ring (preferably benzene ring) with as embodiment when optionally substituted 3 rings type heterocycle condenses, for example system

[Chemical Formula 36]

You can list group etc which is displayed with {In Formula, as for A ring same meaning as description above, as for ring of at least one of E ring, F ring and G ring the optionally substituted heterocycle, as for other rings optionally substituted 5 or 9 -member ring it shows }.

It is shown with E ring, F ring or G ring, "optionally substituted heterocycle " as, it illustrated as aforementioned B ring you can list "optionally substituted heterocycle " which.

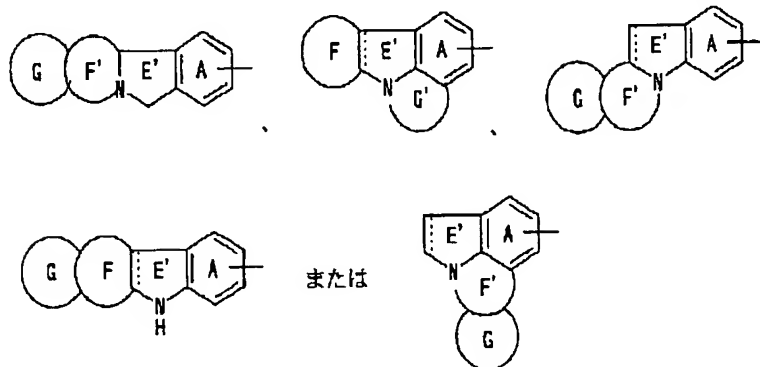
It is shown with E ring, F ring or G ring, "optionally

ていてもよい 5 ないし 9 員環」としては、前記 C 環または D 環として例示した「置換基を有している 5 ないし 9 員環」が挙げられる。

[0041]

「芳香環(好ましくはベンゼン環)と置換基を有している 3 環式複素環とが縮合する場合」の好ましい例としては、(i)式

[化 37]



[式中、A 環は前記と同意義を、E'環、F'環および G'環は、同一または異なって、オキシ基でさらに置換されていてもよい 5 ないし 9 員の含窒素複素環を、--- は単結合または二重結合を示す]で表される基;(ii)例えば、フルオランテン、アセフェナントリレン、アセアントリレン、トリフェニレン、ピレン、クリセン、ナフタセン、プレイアデン、ベンゾ[a]アントラセン、インデノ[1,2-a]インデン、シクロペンタ[a]フェナントレン、ピリド[1',2':1,2]イミダゾ[4,5-b]キノキサリン、1H-2-オキサピレン、スピロ[ピペリジン-4.9'-キサンテン]などの環から水素原子を 1 個除去してできる基、およびこれらのジヒドロ体、テトラヒドロ体、ヘキサヒドロ体、オクタヒドロ体、デカヒドロ体などが挙げられる。

E'環、F'環または G'環で示される「オキシ基でさらに置換されていてもよい 5 ないし 9 員の含窒素複素環」としては、前記 B'環として例示した「オキシ基でさらに置換されていてもよい 5 ないし 9 員の含窒素複素環」が挙げられる。

[0042]

上記式

[化 38]

substituted 5 or 9 -member ring " as, itillustrated as aforementioned C ring or ring D you can list the"optionally substituted 5 or 9 -member ring " which.

[0041]

As example where "aromatic ring (preferably benzene ring) with optionally substituted 3 rings type heterocycle condenses when " is desirable, Formula (i)

[Chemical Formula 37]

1 removing hydrogen atom from group ; (ii) for example fluoranthene , acephenanthrylene , aceanthrylene , triphenylene , pyrene , chrysene , naphthacene , pleiadene , benzo [a] anthracene , indeno [1 and 2 -a] indene , cyclopenta [a] phenanthrene , pyrido [1 ' , 2' ; :1, 2] imidazo [4 and 5 -b] quinoxaline , 1H-2- oxa pyrene , spiro [piperidine -4.9*-xanthene] or other ring which is displayed with {In Formula, as for A ring same meaning as description above,as for E' ring, F' ring and G' ring, with identical or different , oxo group furthermore optionally substitutable 5 or nitrogen-containing heterocycle of 9 members , as for --- single bond or double bond itshows },you can list basis, and these dihydro compound , tetrahydro bodies, hexahydro body, octa hydro body and deca hydro body etc which is produced.

It is shown with E' ring, F' ring or G' ring, "With oxo group furthermore optionally substitutable 5 or nitrogen-containing heterocycle of 9 members " as, itillustrated as aforementioned B' ring you can list "With oxo group furthermore optionally substitutable 5 or nitrogen-containing heterocycle of 9 members " which.

[0042]

above Formula

[Chemical Formula 38]



[式中、各記号は前記と同意義を示す]で表される基の具体例としては、

2H-イソインドロ[2,1-e]プリン,
 1H-ピラゾロ[4',3':3,4]ピリド[2,1-a]イソインドール,
 1H-ピリド[2',3':4,5]イミダゾ[2,1-a]イソインドール,
 2H,
 6H-ピリド[1',2':3,4]イミダゾ[5,1-a]イソインドール,
 1H-イソインドロ[2,1-a]ベンズイミダゾール,
 1H-ピリド[3',4':4,5]ピロロ[2,1-a]イソインドール,
 2H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,1-a]イソインドール,

1H-イソインドロ[2,1-a]インドール, 2H-イソインドロ[1,2-a]イソインドール, 1H-シクロペンタ[4,5]ピリミド[2,1-a]イソインドール, 2H, 4H-ピラノ[4',3':4,5][1,3]オキサジノ[2,3-a]イソインドール, 2H-イソインドロ[2,1-a][3,1]ベンズオキサジン, 7H-イソインドロ[1,2-b][1,3]ベンズオキサジン, 2H-ピリド[2',1':3,4]ピラジノ[2,1-a]イソインドール, ピリド[2',3':4,5]ピリミド[2,1-a]イソインドール, ピリド[3',2':5,6]ピリミド[2,1-a]イソインドール, 1H-ピリド[1',2':3,4]ピリミド[2,1-a]イソインドール, イソインドロ[2,1-a]キナゾリン, イソインドロ[2,1-a]キノキサリン, イソインドロ[1,2-a]イソキノリン, イソインドロ[2,1-b]イソキノリン, イソインドロ[2,1-a]キノリン, 6H-オキサジノ[3',4':3,4][1,4]ジアゼピノ[2,1-a]イソインドール, アゼピノ[2',1':3,4]ピラジノ[2,1-a]イソインドール, 2H, 6H-ピリド[2',1':3,4][1,4]ジアゼピノ[2,1-a]イソインドール, 1H-イソインドロ[1,2-b][1,3,4]ベンゾトリアゼピン, 2H-イソインドロ[2,1-a][1,3,4]ベンゾトリアゼピン, イソインドロ[2,1-d][1,4]ベンズオキサゼピン, 1H-イソインドロ[2,1-b][2,4]ベンゾジアゼピン, 1H-イソインドロ[2,1-c][2,3]ベンゾジアゼピン, 2H-イソインドロ[1,2-a][2,4]ベンゾジアゼピン, 2H-イソインドロ[2,1-d][1,4]ベンゾジアゼピン, 5H-インドロ[2,1-b][3]ベンズアゼピン, 2H-イソインドロ[1,2-a][2]ベンズアゼピン, 2H-イソインドロ[1,2-b][3]ベンズアゼピン

As embodiment of group which is displayed with {In Formula, each signal shows same meaning as description above },

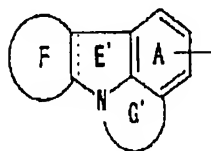
2 H- [isoindoro] { 2 and 1 -e } purine ,
 1 H-pyrazolo { 4' and 3': 3 and 4 } pyrido { 2 and 1 -a } isoindole ,
 1 H-pyrido { 2' and 3': 4 and 5 } imidazo { 2 and 1 -a } isoindole ,
 2 H,
 6 H-pyrido { 1' and 2': 3 and 4 } imidazo { 5 and 1 -a } isoindole ,
 1 H- [isoindoro] { 2 and 1 -a } benzimidazole ,
 1 H-pyrido { 3' and 4': 4 and 5 } pyrrolo { 2 and 1 -a } isoindole ,
 2 H-pyrido { 4' and 3': 4 and 5 } pyrrolo { 2 and 1 -a } isoindole ,
 1 H- [isoindoro] { 2 and 1 -a } indole , 2H- [isoindoro] { 1 and 2 -a } isoindole , 1H-cyclopenta { 4 and 5 } [pirimido] { 2 and 1 -a } isoindole , 2H, 4H-pyrano { 4' and 3': 4 and 5 } { 1 and 3 } [okisajino] { 2 and 3 -a } isoindole , 2H- [isoindoro] { 2 and 1 -a } { 3 and 1 } benzoxazine , 7H- [isoindoro] { 1 and 2 -b } { 1 and 3 } benzoxazine , 2H-pyrido { 2' and 1': 3 and 4 } pyrazino { 2 and 1 -a } isoindole , pyrido { 2' and 3': 4 and 5 } [pirimido] { 2 and 1 -a } isoindole , pyrido { 3' and 2': 5 and 6 } [pirimido] { 2 and 1 -a } isoindole , 1H-pyrido { 1' and 2': 3 and 4 } [pirimido] { 2 and 1 -a } isoindole , [isoindoro] { 2 and 1 -a } quinoxaline , [isoindoro] { 2 and 1 -a } quinoxaline , [isoindoro] { 1 and 2 -a } isoquinoline , [isoindoro] { 2 and 1 -b } isoquinoline , [isoindoro] { 2 and 1 -a } quinoline , 6H- [okisajino] { 3' and 4': 3 and 4 } { 1 and 4 } di azepino { 2 and 1 -a } isoindole , azepino { 2' and 1': 3 and 4 } pyrazino { 2 and 1 -a } isoindole , 2H, 6H-pyrido { 2' and 1': 3 and 4 } { 1 and 4 } di azepino { 2 and 1 -a } isoindole , 1H- [isoindoro] { 1 and 2 -b } { 1, 3 and 4 } [benzotriazepin] , 2 H- [isoindoro] { 2 and 1 -a } { 1, 3 and 4 } [benzotriazepin] , 1 removing hydrogen atom from [isoindoro] { 2 and 1 -d } { 1 and 4 } benz oxazepine , 1H- [isoindoro] { 2 and 1 -b } { 2 and 4 } benzodiazepine , 1H- [isoindoro] { 2 and 1 -c } { 2 and 3 } benzodiazepine , 2H- [isoindoro] { 1 and 2 -a } { 2 and 4 } benzodiazepine , 2H- [isoindoro] { 2 and 1 -d } { 1 and 4 } benzodiazepine , 5H- [indoro] { 2 and 1 -b } { 3 } benz azepine , 2H- [isoindoro] { 1 and 2 -a } { 2 } benz azepine , 2H- [isoindoro] { 1 and 2 -b } { 3 } benz azepine , 2H- [isoindoro]

ン,2H-イソインドロ[2,1-b][2]ベンズアゼピン,2H-イソインドロ[1,2-b][1,3,4]ベンゾオキサジアゾシン,イソインドロ[2,1-b][1,2,6]ベンゾトリアゾシン,5H-4,8-メタノ-1H-[1,5]ジアザシクロウンデシノ[1,11-a]インドールなどの4環式縮合ベンゼン環から水素原子を1個除去してできる基が挙げられる。

【0043】

上記式

【化 39】



〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕で表される基の具体例としては、

1H,

4H-ピロロ[3',2':4,5]ピロロ[3,2,1-ij]キノリン,

ピロロ[3,2,1-jk]カルバゾール,

1H-フロ[2',3':4,5]ピロロ[3,2,1-ij]キノリン,

1H,

4H-シクロペンタ[4,5]ピロロ[1,2,3-de]キノキサリン,

1H,

4H-シクロペンタ[4,5]ピロロ[3,2,1-ij]キノリン,

ピリド[3',4':4,5]ピロロ[1,2,3-de]ベンゾオキサジン,

[1,4]オキサジノ[2,3,4-jk]カルバゾール,

1H,

3H-[1,3]オキサジノ[5,4,3-jk]カルバゾール,

ピリド[3',4':4,5]ピロロ[1,2,3-de][1,4]ベンゾチアジン,4H-ピロロ[3,2,1-de]フェナンスリジン,4H,5H-ピリド[3,2,1-de]フェナンスリジン,1H,4H-3a,6a-ジアザフルオロアンテン,1-オキサ-4,6a-ジアザフルオロアンテン,4-オキサ-2,10b-ジアザフルオロアンテン,1-チア-4,6a-ジアザフルオロアンテン,1H-ピラジノ[3,2,1-jk]カルバゾール,1H-インドロ[3,2,1-de][1,5]ナフチリジン,ベンゾ[b]ピラノ[2,3,4-hi]インドリジン,1H,3H-

{2 and 1 -b } [2] benz azepine , 2H- [isoindoro] {1 and 2 -b } {1, 3 and 4} benzo oxa diazo syn , [isoindoro] {2 and 1 -b } {1, 2 and 6} benzo triazo syn , 5H-4, 8-methano -1H- {1 and 5} [jiazashikuroundeshino] {1 and 11 -a } indole or other 4 rings type fused benzene ring , you can list basis which it is possible.

【0043】

above Formula

[Chemical Formula 39]

As embodiment of group which is displayed with {In Formula, each signal shows same meaning as description above },

1 H,

4 H-pyrrolo {3' and 2': 4 and 5} pyrrolo {3, 2 and 1 -ij } quinoline ,

pyrrolo {3, 2 and 1 -jk } carbazole ,

1 H-furo {2' and 3': 4 and 5} pyrrolo {3, 2 and 1 -ij } quinoline ,

1 H,

4 H-cyclopenta {4 and 5} pyrrolo {1, 2 and 3 -de } quinoxaline ,

1 H,

4 H-cyclopenta {4 and 5} pyrrolo {3, 2 and 1 -ij } quinoline ,

pyrido {3' and 4': 4 and 5} pyrrolo {1, 2 and 3 -de } benzoxazine ,

{1 and 4} [okisajino] {2, 3 and 4 -jk } carbazole ,

1 H,

3 H- {1 and 3} [okisajino] {5, 4 and 3 -jk } carbazole ,

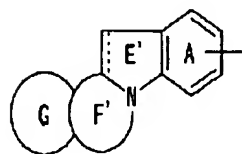
pyrido {3' and 4': 4 and 5} pyrrolo {1, 2 and 3 -de } {1 and 4} benzothiazine , 4H-pyrrolo {3, 2 and 1 -de } phenanthridine , 4H, 5H-pyrido {3, 2 and 1 -de } phenanthridine , 1H, 4H-3a, 6a- [jiazafuruoroanten] , 1 -oxa -4, 6a- [jiazafuruoroanten] , 4 -oxa -2, 10b- [jiazafuruoroanten] , 1 -thia -4, 6a- [jiazafuruoroanten] , 1 H-pyrazino {3, 2 and 1 -jk } carbazole , 1H- [indoro] {3, 2 and 1 -de } {1 and 5} naphthyridine , benzo [b] pyrano {2, 3 and 4 -hi } indolizine , 1H, 3H-benzo [b] pyrano {3, 4 and 5 -hi } indolizine , 1H,

ベンゾ[b]ピラノ[3,4,5-hi]インドリジン, 1H, 4H-ピラノ[2',3':4,5]ピロロ[3,2,1-ij]キノリン, 1H, 3H-ベンゾ[b]チオピラノ[3,4,5-hi]インドリジン, 1H-ピリド[3,2,1-jk]カルバゾール, 4H-3-オキサ-11b-アザシクロヘプタ[jk]フルオレン, 2H-アゼピノ[1',2':1,2]ピリミジノ[4,5-b]インドール, 1H, 4H-シクロヘプタ[4,5]ピロロ[1,2,3-de]キノキサリン, 5H-ピリド[3',4':4,5]ピロロ[1,2,3-ef][1,5]ベンズオキサゼピン, 4H-ピリド[3',4':4,5]ピロロ[3,2,1-jk][4,1]ベンゾチアゼピン, 5H-ピリド[3',4':4,5]ピロロ[1,2,3-ef][1,5]ベンゾチアゼピン, 5H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[1,2,3-ef][1,5]ベンゾチアゼピン, [1,2,4]トリアゼピノ[6,5,4-jk]カルバゾール, [1,2,4]トリアゼピノ[6,7,1-jk]カルバゾール, [1,2,5]トリアゼピノ[3,4,5-jk]カルバゾール, 5H-[1,4]オキサゼピノ[2,3,4-jk]カルバゾール, 5H-[1,4]チアゼピノ[2,3,4-jk]カルバゾール, [1,4]ジアゼピノ[3,2,1-jk]カルバゾール, [1,4]ジアゼピノ[6,7,1-jk]カルバゾール, アゼピノ[3,2,1-jk]カルバゾール, 1H-シクロオクタ[4,5]ピロロ[1,2,3-de]キノキサリン, 1H-シクロオクタ[4,5]ピロロ[3,2,1-ij]キノリンなどの 4 環式縮合ベンゼン環から水素原子を 1 個除去してできる基が挙げられる。

[0044]

上記式

[化 40]



[式中、各記号は前記と同意義を示す]で表される基の具体例としては、1H-インドロ[1,2-a]ベンズイミダゾール, 1H-インドロ[1,2-b]インダゾール, ピロロ[2',1':3,4]ピラジノ[1,2-a]インドール, 1H, 5H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-a]インドール, 2H-ピリド[2',3':3,4]ピロロ[1,2-a]インドール, 1H-ピロロ[2',3':3,4]ピリド[1,2-a]インドール, 1H-インドロ[1,2-a]インドール, 6H-イソインドロ[2,1-a]インドール, 6H-インドロ[1,2-c][1,3]ベンズオキサジン, 1H-インドロ[1,2-b][1,2]ベンゾチアジン, ピリミド[4',5':4,5]ピリミド[1,6-a]インドール, ピラジノ[2',3':3,4]ピリド[1,2-a]インドール, 6H-ピリド[1',2':3,4]ピリミド[1,6-a]インドール, インドロ[1,2-b]シンノリン, インドロ[1,2-a]キナゾリン, インドロ[1,2-c]キナゾリン, インドロ[2,1-b]キナゾリン, インドロ[1,2-a]キノキサリン, インドロ[1,2-a][1,8]ナフチリジン, インドロ[1,2-b]-2,6-ナフチリジン, インドロ[1,2-b][2,7]ナフチリジン, イ

4H-pyrano {2' and 3': 4 and 5} pyrrolo {3, 2 and 1 -ij} quinoline, 1H, 3H-benzo [b] thio pyrano {3, 4 and 5 -hi} indolizine, 1H-pyrro {3, 2 and 1 -jk} carbazole, 4H-3-oxa-11b-aza cyclo hepta {jk} fluorene, 2H-azepino {1' and 2': 1 and 2} pyrimidino {4 and 5 -b} indole, 1H, 4H-cyclo hepta {4 and 5} pyrrolo {1, 2 and 3 -de} quinoxaline, 5H-pyrro {3' and 4': 4 and 5} pyrrolo {1, 2 and 3 -ef} {1 and 5} benzoxazepine, 4H-pyrro {3' and 4': 4 and 5} pyrrolo {3, 2 and 1 -jk} {4 and 1} benzothiazepine, 5H-pyrro {3' and 4': 4 and 5} pyrrolo {1, 2 and 3 -ef} {1 and 5} benzothiazepine, 5H-pyrro {4' and 3': 4 and 5} pyrrolo {1, 2 and 3 -ef} {1 and 5} benzothiazepine, {1, 2 and 4} [toriazepino] {6, 5 and 4 -jk} carbazole, {1, 2 and 4} [toriazepino] {6, 7 and 1 -jk} carbazole, {1, 2 and 5} [toriazepino] {3, 4 and 5 -jk} carbazole, 5H- {1 and 4} [okisazepino] 1 removing hydrogen atom from {2, 3 and 4 -jk} carbazole, 5H- {1 and 4} [chiazepino] {2, 3 and 4 -jk} carbazole, {1 and 4} diazepino {3, 2 and 1 -jk} carbazole, {1 and 4} diazepino {6, 7 and 1 -jk} carbazole, azepino {3, 2 and 1 -jk} carbazole, 1H-cyclo octa {4 and 5} pyrrolo {1, 2 and 3 -de} quinoxaline, 1H-cyclo octa {4 and 5} pyrrolo {3, 2 and 1 -ij} quinoline or other 4 rings type fused benzene ring, you can list basis which it is possible.

[0044]

above Formula

[Chemical Formula 40]

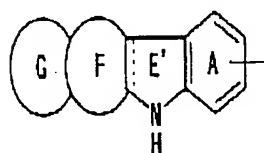
As embodiment of group which is displayed with {In Formula, each signal shows same meaning as description above}, 1 H- [indoro] {1 and 2 -a} benzimidazole, 1H- [indoro] {1 and 2 -b} indazole, pyrrolo {2' and 1': 3 and 4} pyrazino {1 and 2 -a} indole, 1H, 5H-pyrrolo {1' and 2': 4 and 5} pyrazino {1 and 2 -a} indole, 2H-pyrrolo {2' and 3': 3 and 4} pyrrolo {1 and 2 -a} indole, 1H-pyrrolo {2' and 3': 3 and 4} pyrrolo {1 and 2 -a} indole, 1H- [indoro] {1 and 2 -a} indole, 6H- [isoindoro] {2 and 1 -a} indole, 6H- [indoro] {1 and 2 -c} {1 and 3} benzoxazine, 1H- [indoro] {1 and 2 -b} {1 and 2} benzothiazine, [pirimido] {4' and 5': 4 and 5} [pirimido] {1 and 6 -a} indole, pyrazino {2' and 3': 3 and 4} pyrido {1 and 2 -a} indole, 6H-pyrrolo {1' and 2': 3 and 4} [pirimido] {1 and 6 -a} indole, [indoro] {1 and 2 -b} cinnoline, [indoro] {1 and 2 -a} quinazoline, [indoro] {1 and 2 -c} quinazoline, [indoro] {2 and 1 -b} quinazoline, [indoro] {1 and 2 -a} quinoxaline, [indoro] {1 and 2 -a} {1 and 8} naphthyridine, [indoro] {1 and 2 -b} -

ンドロ[1,2-h]-1,7-ナフチリジン,インドロ[1,2-b]イソキノリン,インドロ[2,1-a]イソキノリン,インドロ[1,2-a]キノリン,2H,6H-ピリド[2',1':3,4][1,4]ジアゼピノ[1,2-a]インドール,1H-インドロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン,2H-インドロ[1,2-d][1,4]ベンゾジアゼピン,2H-インドロ[2,1-a][2,3]ベンゾジアゼピン,1H-インドロ[1,2-b][2]ベンズアゼピン,2H-インドロ[1,2-a][1]ベンズアゼピン,2H-インドロ[2,1-a][2]ベンズアゼピン,インドロ[1,2-e][1,5]ベンゾジアゾシン,インドロ[2,1-b][3]ベンズアゾシンなどの4環式縮合ベンゼン環から水素原子を1個除去してできる基が挙げられる。

【0045】

上記式

【化 41】



〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕で表される基の具体例としては、

1H-イミダゾ[1',2':1,2]ピリド[3,4-b]インドール,
 1H-イミダゾ[1',2':1,6]ピリド[4,3-b]インドール,
 1H-イミダゾ[1',5':1,2]ピリド[3,4-b]インドール,
 1H-イミダゾ[1',5':1,6]ピリド[4,3-b]インドール,
 1H-ピリド[2',1':2,3]イミダゾ[4,5-b]インドール,
 イミダゾ[4,5-a]カルバゾール,
 イミダゾ[4,5-c]カルバゾール,
 ピラゾロ[3,4-c]カルバゾール,
 2H-ピラジノ[1',2':1,5]ピロロ[2,3-b]インドール,
 1H-ピロロ[1',2':1,2]ピリミド[4,5-b]インドール,
 1H-インドリジノ[6,7-b]インドール,
 1H-インドリジノ[8,7-b]インドール,
 インドロ[2,3-b]インドール,

2, 6 -naphthyridine, [indoro] {1 and 2 -b} {2 and 7}
 naphthyridine, [indoro] {1 and 2 -h} - 1 and 7
 -naphthyridine, 1 removing the hydrogen atom from [indoro]
 {1 and 2 -b} isoquinoline, [indoro] {2 and 1 -a}
 isoquinoline, [indoro] {1 and 2 -a} quinoline, 2H,
 6H-pyrido {2' and 1': 3 and 4} {1 and 4} di azepino {1 and 2
 -a} indole, 1H- [indoro] {2 and 1 -c} {1 and 4}
 benzodiazepine, 2H- [indoro] {1 and 2 -d} {1 and 4}
 benzodiazepine, 2H- [indoro] {2 and 1 -a} {2 and 3}
 benzodiazepine, 2H- [indoro] {2 and 1 -b} {1 and 3}
 benzodiazepine, 1H- [indoro] {1 and 2 -b} [2] benz azepine,
 2H- [indoro] {1 and 2 -a} [1] benz azepine, 2H- [indoro] {2
 and 1 -a} [2] benz azepine, [indoro] {1 and 2 -e} {1 and 5}
 benzo diazo syn, [indoro] {2 and 1 -b} [3] benz azocine or
 other 4 rings type fused benzene ring, you can list basis
 which it is possible.

【0045】

above Formula

【Chemical Formula 41】

As embodiment of group which is displayed with {In
 Formula, each signal shows same meaning as description
 above },

1 H-imidazo {1' and 2': 1 and 2} pyrido {3 and 4 -b} indole ,
 1 H-imidazo {1' and 2': 1 and 6} pyrido {4 and 3 -b} indole ,
 1 H-imidazo {1' and 5': 1 and 2} pyrido {3 and 4 -b} indole ,
 1 H-imidazo {1' and 5': 1 and 6} pyrido {4 and 3 -b} indole ,
 1 H-pyrido {2' and 1': 2 and 3} imidazo {4 and 5 -b} indole ,
 imidazo {4 and 5 -a} carbazole ,
 imidazo {4 and 5 -c} carbazole ,
 pyrazolo {3 and 4 -c} carbazole ,
 2 H-pyrazino {1' and 2': 1 and 5} pyrrolo {2 and 3 -b}
 indole ,
 1 H-pyrrolo {1' and 2': 1 and 2} [pirimido] {4 and 5 -b}
 indole ,
 1 H- [indorijino] {6 and 7 -b} indole ,
 1 H- [indorijino] {8 and 7 -b} indole ,
 [indoro] {2 and 3 -b} indole ,

インドロ[3,2-b]インドール,
 ピロロ[2,3-a]カルバゾール,
 ピロロ[2,3-b]カルバゾール,
 ピロロ[2,3-c]カルバゾール,
 ピロロ[3,2-a]カルバゾール,
 ピロロ[3,2-b]カルバゾール,
 ピロロ[3,2-c]カルバゾール,
 ピロロ[3,4-a]カルバゾール,
 ピロロ[3,4-b]カルバゾール,
 ピロロ[3,4-c]カルバゾール,
 1H-ピリド[3',4':4,5]フロ[3,2-b]インドール,
 1H-フロ[3,4-a]カルバゾール,
 1H-フロ[3,4-b]カルバゾール,
 1H-フロ[3,4-c]カルバゾール,
 2H-フロ[2,3-a]カルバゾール,
 2H-フロ[2,3-c]カルバゾール,
 2H-フロ[3,2-a]カルバゾール,
 2H-フロ[3,2-c]カルバゾール,
 1H-ピリド[3',4':4,5]チエノ[2,3-b]インドール,
 チエノ[3',2':5,6]チオピラノ[4,3-b]インドール,
 チエノ[3',4':5,6]チオピラノ[4,3-b]インドール,
 1H-[1]ベンゾチエノ[2,3-b]インドール,
 1H-[1]ベンゾチエノ[3,2-b]インドール,
 1H-チエノ[3,4-a]カルバゾール,
 2H-チエノ[2,3-b]カルバゾール,
 2H-チエノ[3,2-a]カルバゾール,
 2H-チエノ[3,2-b]カルバゾール,
 シクロペンタ[4,5]ピロロ[2,3-f]キノキサリン,
 シクロペンタ[5,6]ピリド[2,3-b]インドール,
 ピリド[2',3':3,4]シクロペンタ[1,2-b]インドール,
 ピリド[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-b]インドール,
 ピリド[3',4':3,4]シクロペンタ[1,2-b]インドール,
 ピリド[3',4':4,5]シクロペンタ[1,2-b]インドール,
 ピリド[4',3':4,5]シクロペンタ[1,2-b]インドール,
 1H-シクロペンタ[5,6]ピラノ[2,3-b]インドール,

[indoro] {3 and 2 -b} indole ,
 pyrrolo {2 and 3 -a} carbazole ,
 pyrrolo {2 and 3 -b} carbazole ,
 pyrrolo {2 and 3 -c} carbazole ,
 pyrrolo {3 and 2 -a} carbazole ,
 pyrrolo {3 and 2 -b} carbazole ,
 pyrrolo {3 and 2 -c} carbazole ,
 pyrrolo {3 and 4 -a} carbazole ,
 pyrrolo {3 and 4 -b} carbazole ,
 pyrrolo {3 and 4 -c} carbazole ,
 1 H-pyrido {3' and 4': 4 and 5} furo {3 and 2 -b} indole ,
 1 H-furo {3 and 4 -a} carbazole ,
 1 H-furo {3 and 4 -b} carbazole ,
 1 H-furo {3 and 4 -c} carbazole ,
 2 H-furo {2 and 3 -a} carbazole ,
 2 H-furo {2 and 3 -c} carbazole ,
 2 H-furo {3 and 2 -a} carbazole ,
 2 H-furo {3 and 2 -c} carbazole ,
 1 H-pyrido {3' and 4': 4 and 5} thieno {2 and 3 -b} indole ,
 thieno {3' and 2': 5 and 6} thio pyrano {4 and 3 -b} indole ,
 thieno {3' and 4': 5 and 6} thio pyrano {4 and 3 -b} indole ,
 1 H- [1] benzo thieno {2 and 3 -b} indole ,
 1 H- [1] benzo thieno {3 and 2 -b} indole ,
 1 H-thieno {3 and 4 -a} carbazole ,
 2 H-thieno {2 and 3 -b} carbazole ,
 2 H-thieno {3 and 2 -a} carbazole ,
 2 H-thieno {3 and 2 -b} carbazole ,
 cyclopenta {4 and 5} pyrrolo {2 and 3 -f} quinoxaline ,
 cyclopenta {5 and 6} pyrido {2 and 3 -b} indole ,
 pyrido {2' and 3': 3 and 4} cyclopenta {1 and 2 -b} indole ,
 pyrido {2' and 3': 4 and 5} cyclopenta {1 and 2 -b} indole ,
 pyrido {3' and 4': 3 and 4} cyclopenta {1 and 2 -b} indole ,
 pyrido {3' and 4': 4 and 5} cyclopenta {1 and 2 -b} indole ,
 pyrido {4' and 3': 4 and 5} cyclopenta {1 and 2 -b} indole ,
 1 H-cyclopenta {5 and 6} pyrano {2 and 3 -b} indole ,

1H-シクロペンタ[5,6]チオピラノ[4,3-b]インドール,

シクロペンタ[a]カルバゾール,

シクロペンタ[c]カルバゾール,

インデノ[1,2-b]インドール,

インデノ[2,1-b]インドール,

[1,2,4]トリアジノ[4',3':1,2]ピリド[3,4-b]インドール,

1,3,5-トリアジノ[1',2':1,1]ピリド[3,4-b]インドール,

1H-[1,4]オキサジノ[4',3':1,2]ピリド[3,4-b]インドール,

1H-[1,4]オキサジノ[4',3':1,6]ピリド[3,4-b]インドール,

4H-[1,3]オキサジノ[3',4':1,2]ピリド[3,4-b]インドール,

インドロ[3,2-b][1,4]ベンズオキサジン,

1,3-オキサジノ[6,5-b]カルバゾール,

2H-ピリミド[2',1':2,3][1,3]チアジノ[5,6-b]インドール,

2H-[1,3]チアジノ[3',2':1,2]ピリド[3,4-b]インドール,

4H-[1,3]チアジノ[3',4':1,2]ピリド[3,4-b]インドール,

インドロ[2,3-b][1,4]ベンゾチアジン,

インドロ[3,2-b][1,4]ベンゾチアジン,

インドロ[3,2-c][2,1]ベンゾチアジン,

1,4-チアジノ[2,3-a]カルバゾール,

[1,4]チアジノ[2,3-b]カルバゾール,

[1,4]チアジノ[2,3-c]カルバゾール,

1,4-チアジノ[3,2-b]カルバゾール,

1,4-チアジノ[3,2-c]カルバゾール,

1H-インドロ[2,3-g]プテリジン,

1H-インドロ[3,2-g]プテリジン,

ピラジノ[1',2':1,2]ピリド[3,4-b]インドール,

ピラジノ[1',2':1,2]ピリド[4,3-b]インドール,

1H-ピリド[2',3':5,6]ピラジノ[2,3-b]インドール,

1H-ピリド[3',2':5,6]ピラジノ[2,3-b]インドール,

1 H-cyclopenta {5 and 6} thio pyrano {4 and 3 -b } indole ,

cyclopenta [a] carbazole ,

cyclopenta {c } carbazole ,

indeno {1 and 2 -b } indole ,

indeno {2 and 1 -b } indole ,

{1, 2 and 4} [toriajino] {4' and 3': 1 and 2} pyrido {3 and 4 -b } indole ,

1, 3 and 5 - [toriajino] {1' and 2': 1 and 1} pyrido {3 and 4 -b } indole ,

1 H- {1 and 4} [okisajino] {4' and 3': 1 and 2} pyrido {3 and 4 -b } indole ,

1 H- {1 and 4} [okisajino] {4' and 3': 1 and 6} pyrido {3 and 4 -b } indole ,

4 H- {1 and 3} [okisajino] {3' and 4': 1 and 2} pyrido {3 and 4 -b } indole ,

[indoro] {3 and 2 -b } {1 and 4} benzoxazine ,

1 and 3 - [okisajino] {6 and 5 -b } carbazole ,

2 H- [pirimido] {2' and 1': 2 and 3} {1 and 3} [chiajino] {5 and 6 -b } indole ,

2 H- {1 and 3} [chiajino] {3' and 2': 1 and 2} pyrido {3 and 4 -b } indole ,

4 H- {1 and 3} [chiajino] {3' and 4': 1 and 2} pyrido {3 and 4 -b } indole ,

[indoro] {2 and 3 -b } {1 and 4} benzothiazine ,

[indoro] {3 and 2 -b } {1 and 4} benzothiazine ,

[indoro] {3 and 2 -c } {2 and 1} benzothiazine ,

1 and 4 - [chiajino] {2 and 3 -a } carbazole ,

{1 and 4} [chiajino] {2 and 3 -b } carbazole ,

{1 and 4} [chiajino] {2 and 3 -c } carbazole ,

1 and 4 - [chiajino] {3 and 2 -b } carbazole ,

1 and 4 - [chiajino] {3 and 2 -c } carbazole ,

1 H- [indoro] {2 and 3 -g } pteridine ,

1 H- [indoro] {3 and 2 -g } pteridine ,

pyrazino {1' and 2': 1 and 2} pyrido {3 and 4 -b } indole ,

pyrazino {1' and 2': 1 and 2} pyrido {4 and 3 -b } indole ,

1 H-pyrido {2' and 3': 5 and 6} pyrazino {2 and 3 -b } indole ,

1 H-pyrido {3' and 2': 5 and 6} pyrazino {2 and 3 -b } indole ,

1H-ピリド[3',4':5,6]ピラジノ[2,3-b]インドール,
 ピリド[1',2':1,2]ピリミド[4,5-b]インドール,
 ピリド[1',2':1,2]ピリミド[5,4-b]インドール,
 ピリド[2',1':2,3]ピリミド[4,5-b]インドール,
 ピリミド[1',2':1,2]ピリド[3,4-b]インドール,
 ピリミド[1',2':1,6]ピリド[3,4-b]インドール,
 ピリミド[5',4':5,6]ピラノ[2,3-b]インドール,
 ピリダジノ[4',5':5,6]チオピラノ[4,5-b]インドール,
 1H-インドロ[3,2-c]シンノリン,
 1H-インドロ[2,3-b]キノキサリン,
 1H-ピラジノ[2,3-a]カルバゾール,
 1H-ピラジノ[2,3-b]カルバゾール,
 1H-ピラジノ[2,3-c]カルバゾール,
 1H-ピリダジノ[3,4-c]カルバゾール,
 1H-ピリダジノ[4,5-b]カルバゾール,
 1H-ピリミド[4,5-a]カルバゾール,
 1H-ピリミド[4,5-c]カルバゾール,
 1H-ピリミド[5,4-a]カルバゾール,
 1H-ピリミド[5,4-b]カルバゾール,
 1H-ピリミド[5,4-c]カルバゾール,
 7H-1,4-ジオキシノ[2',3':5,6][1,2]ジオキシノ
 [3,4-b]インドール,
 6H-[1,4]ベンゾジオキシノ[2,3-b]インドール,
 6H-[1,4]ベンゾジチイノ[2,3-b]インドール,
 1H-インドロ[2,3-b]-1,5-ナフチリジン,
 1H-インドロ[2,3-b][1,6]ナフチリジン,
 1H-インドロ[2,3-b][1,8]ナフチリジン,
 1H-インドロ[2,3-c]-1,5-ナフチリジン,
 1H-インドロ[2,3-c][1,6]ナフチリジン,
 1H-インドロ[2,3-c][1,7]ナフチリジン,
 1H-インドロ[2,3-c][1,8]ナフチリジン,
 1H-インドロ[3,2-b]-1,5-ナフチリジン,
 1H-インドロ[3,2-b][1,7]ナフチリジン,
 1H-インドロ[3,2-b][1,8]ナフチリジン,
 1H-インドロ[3,2-c][1,8]ナフチリジン,

1 H-pyrido {3' and 4': 5 and 6} pyrazino {2 and 3 -b } indole ,
 pyrido {1' and 2': 1 and 2} [pirimido] {4 and 5 -b } indole ,
 pyrido {1' and 2': 1 and 2} [pirimido] {5 and 4 -b } indole ,
 pyrido {2' and 1': 2 and 3} [pirimido] {4 and 5 -b } indole ,
 [pirimido] {1' and 2': 1 and 2} pyrido {3 and 4 -b } indole ,
 [pirimido] {1' and 2': 1 and 6} pyrido {3 and 4 -b } indole ,
 [pirimido] {5' and 4': 5 and 6} pyrano {2 and 3 -b } indole ,
 [piridajino] {4' and 5': 5 and 6} thio pyrano {4 and 5 -b }
 indole ,
 1 H- [indoro] {3 and 2 -c } cinnoline ,
 1 H- [indoro] {2 and 3 -b } quinoxaline ,
 1 H-pyrazino {2 and 3 -a } carbazole ,
 1 H-pyrazino {2 and 3 -b } carbazole ,
 1 H-pyrazino {2 and 3 -c } carbazole ,
 1 H- [piridajino] {3 and 4 -c } carbazole ,
 1 H- [piridajino] {4 and 5 -b } carbazole ,
 1 H- [pirimido] {4 and 5 -a } carbazole ,
 1 H- [pirimido] {4 and 5 -c } carbazole ,
 1 H- [pirimido] {5 and 4 -a } carbazole ,
 1 H- [pirimido] {5 and 4 -b } carbazole ,
 1 H- [pirimido] {5 and 4 -c } carbazole ,
 7 H-1, 4- [jiokishino] {2' and 3': 5 and 6} {1 and 2}
 [jiokishino] {3 and 4 -b } indole ,
 6 H- {1 and 4} [benzojiokishino] {2 and 3 -b } indole ,
 6 H- {1 and 4} [benzochiino] {2 and 3 -b } indole ,
 1 H- [indoro] {2 and 3 -b } - 1 and 5 -naphthyridine ,
 1 H- [indoro] {2 and 3 -b } {1 and 6} naphthyridine ,
 1 H- [indoro] {2 and 3 -b } {1 and 8} naphthyridine ,
 1 H- [indoro] {2 and 3 -c } - 1 and 5 -naphthyridine ,
 1 H- [indoro] {2 and 3 -c } {1 and 6} naphthyridine ,
 1 H- [indoro] {2 and 3 -c } {1 and 7} naphthyridine ,
 1 H- [indoro] {2 and 3 -c } {1 and 8} naphthyridine ,
 1 H- [indoro] {3 and 2 -b } - 1 and 5 -naphthyridine ,
 1 H- [indoro] {3 and 2 -b } {1 and 7} naphthyridine ,
 1 H- [indoro] {3 and 2 -b } {1 and 8} naphthyridine ,
 1 H- [indoro] {3 and 2 -c } {1 and 8} naphthyridine ,

インドロ[2,3-a]キノリジン,
 インドロ[2,3-b]キノリジン,
 インドロ[3,2-a]キノリジン,
 インドロ[3,2-b]キノリジン,
 ピラノ[4',3':5,6]ピリド[3,4-b]インドール,
 ピリド[4',3':4,5]ピラノ[3,2-b]インドール,
 ピリド[4',3':5,6]ピラノ[2,3-b]インドール,
 ピリド[4',3':5,6]ピラノ[3,4-b]インドール,
 1H-インドロ[2,3-c]イソキノリン,
 1H-インドロ[3,2-c]イソキノリン,
 1H-インドロ[2,3-c]キノリン,
 1H-インドロ[3,2-c]キノリン,
 1H-ピリド[2,3-a]カルバゾール,
 1H-ピリド[2,3-b]カルバゾール, 1H-ピリド[2,3-c]
 カルバゾール,
 1H-ピリド[3,2-a]カルバゾール,
 1H-ピリド[3,2-b]カルバゾール,
 1H-ピリド[3,2-c]カルバゾール,
 1H-ピリド[3,4-a]カルバゾール,
 1H-ピリド[3,4-b]カルバゾール,
 1H-ピリド[3,4-c]カルバゾール,
 1H-ピリド[4,3-a]カルバゾール,
 1H-ピリド[4,3-b]カルバゾール,
 1H-ピリド[4,3-c]カルバゾール,
 1H-キンドリン,
 1H-キニンドリン,
 1H-ピラノ[3',4':5,6]ピラノ[4,3-b]インドール,
 [1]ベンゾピラノ[2,3-b]インドール,
 [1]ベンゾピラノ[3,2-b]インドール,
 [1]ベンゾピラノ[3,4-b]インドール,
 [1]ベンゾピラノ[4,3-b]インドール,
 [2]ベンゾピラノ[4,3-b]インドール,
 ピラノ[2,3-a]カルバゾール,
 ピラノ[2,3-b]カルバゾール,
 ピラノ[2,3-c]カルバゾール,

[indoro] { 2 and 3 -a } quinolizine ,
 [indoro] { 2 and 3 -b } quinolizine ,
 [indoro] { 3 and 2 -a } quinolizine ,
 [indoro] { 3 and 2 -b } quinolizine ,
 pyrano { 4' and 3': 5 and 6 } pyrido { 3 and 4 -b } indole ,
 pyrido { 4' and 3': 4 and 5 } pyrano { 3 and 2 -b } indole ,
 pyrido { 4' and 3': 5 and 6 } pyrano { 2 and 3 -b } indole ,
 pyrido { 4' and 3': 5 and 6 } pyrano { 3 and 4 -b } indole ,
 1 H- [indoro] { 2 and 3 -c } isoquinoline ,
 1 H- [indoro] { 3 and 2 -c } isoquinoline ,
 1 H- [indoro] { 2 and 3 -c } quinoline ,
 1 H- [indoro] { 3 and 2 -c } quinoline ,
 1 H-pyrido { 2 and 3 -a } carbazole ,
 1 H-pyrido { 2 and 3 -b } carbazole , 1H-pyrido { 2 and 3 -c }
 carbazole ,
 1 H-pyrido { 3 and 2 -a } carbazole ,
 1 H-pyrido { 3 and 2 -b } carbazole ,
 1 H-pyrido { 3 and 2 -c } carbazole ,
 1 H-pyrido { 3 and 4 -a } carbazole ,
 1 H-pyrido { 3 and 4 -b } carbazole ,
 1 H-pyrido { 3 and 4 -c } carbazole ,
 1 H-pyrido { 4 and 3 -a } carbazole ,
 1 H-pyrido { 4 and 3 -b } carbazole ,
 1 H-pyrido { 4 and 3 -c } carbazole ,
 1 H- [kindorin] ,
 1 H-kinin drin ,
 1 H-pyrano { 3' and 4': 5 and 6 } pyrano { 4 and 3 -b } indole ,
 [1] benzo pyrano { 2 and 3 -b } indole ,
 [1] benzo pyrano { 3 and 2 -b } indole ,
 [1] benzo pyrano { 3 and 4 -b } indole ,
 [1] benzo pyrano { 4 and 3 -b } indole ,
 [2] benzo pyrano { 4 and 3 -b } indole ,
 pyrano { 2 and 3 -a } carbazole ,
 pyrano { 2 and 3 -b } carbazole ,
 pyrano { 2 and 3 -c } carbazole ,

ピラノ[3,2-a]カルバゾール,	pyrano {3 and 2 -a } carbazole ,
ピラノ[3,2-c]カルバゾール,	pyrano {3 and 2 -c } carbazole ,
ピラノ[3,4-a]カルバゾール,	pyrano {3 and 4 -a } carbazole ,
1H-ホスフィノリノ[4,3-b]インドール,	1 H- [hosufinorino] {4 and 3 -b } indole ,
[1]ベンゾチオピラノ[2,3-b]インドール,	[1] benzo thio pyrano {2 and 3 -b } indole ,
[1]ベンゾチオピラノ[3,2-b]インドール,	[1] benzo thio pyrano {3 and 2 -b } indole ,
[1]ベンゾチオピラノ[3,4-b]インドール,	[1] benzo thio pyrano {3 and 4 -b } indole ,
[1]ベンゾチオピラノ[4,3-b]インドール,	[1] benzo thio pyrano {4 and 3 -b } indole ,
[2]ベンゾチオピラノ[4,3-b]インドール,	[2] benzo thio pyrano {4 and 3 -b } indole ,
1H-ベンゾ[a]カルバゾール,	1 H-benzo [a] carbazole ,
1H-ベンゾ[b]カルバゾール,	1 H-benzo [b] carbazole ,
1H-ベンゾ[c]カルバゾール,	1 H-benzo {c } carbazole ,
[1,6,2]オキサチアゼピノ[2',3':1,2]ピリド[3,4-b]インドール,	{1, 6 and 2 } [okisachiazepino] {2' and 3': 1 and 2} pyrido {3 and 4 -b } indole ,
1H-アゼピノ[1',2':1,2]ピリド[3,4-b]インドール,	1 H-azepino {1' and 2': 1 and 2} pyrido {3 and 4 -b } indole ,
1H-ピリド[1',2':1,2]アゼピノ[4,5-b]インドール,	1 H-pyrido {1' and 2': 1 and 2} azepino {4 and 5 -b } indole ,
2H-ピリド[1',2':1,2]アゼピノ[3,4-b]インドール,	2 H-pyrido {1' and 2': 1 and 2} azepino {3 and 4 -b } indole ,
1H-ピリド[3',2':5,6]オキセピノ[3,2-b]インドール,	1 H-pyrido {3' and 2': 5 and 6} [okisepino] {3 and 2 -b } indole ,
1H-ピリド[4',3':5,6]オキセピノ[3,2-b]インドール,	1 H-pyrido {4' and 3': 5 and 6} [okisepino] {3 and 2 -b } indole ,
2H-ピリド[2',3':5,6]オキセピノ[2,3-b]インドール,	2 H-pyrido {2' and 3': 5 and 6} [okisepino] {2 and 3 -b } indole ,
2H-ピリド[2',3':5,6]オキセピノ[3,2-b]インドール,	2 H-pyrido {2' and 3': 5 and 6} [okisepino] {3 and 2 -b } indole ,
2H-ピリド[3',4':5,6]オキセピノ[3,2-b]インドール,	2 H-pyrido {3' and 4': 5 and 6} [okisepino] {3 and 2 -b } indole ,
ピリド[2',3':4,5]シクロヘプタ[1,2-b]インドール,	pyrido {2' and 3': 4 and 5} cyclo hepta {1 and 2 -b } indole ,
ピリド[3',2':3,4]シクロヘプタ[1,2-b]インドール,	pyrido {3' and 2': 3 and 4} cyclo hepta {1 and 2 -b } indole ,
ピリド[3',4':4,5]シクロヘプタ[1,2-b]インドール,	pyrido {3' and 4': 4 and 5} cyclo hepta {1 and 2 -b } indole ,
ピリド[3',4':5,6]シクロヘプタ[1,2-b]インドール,	pyrido {3' and 4': 5 and 6} cyclo hepta {1 and 2 -b } indole ,
2H-ピラノ[3',2':2,3]アゼピノ[4,5-b]インドール,	2 H-pyrano {3' and 2': 2 and 3} azepino {4 and 5 -b } indole ,
1H-インドロ[3,2-b][1,5]ベンズオキサゼピン,	1 H- [indoro] {3 and 2 -b } {1 and 5} benz oxazepine ,
1H-インドロ[3,2-d][1,2]ベンズオキサゼピン,	1 H- [indoro] {3 and 2 -d } {1 and 2} benz oxazepine ,
1H-インドロ[2,3-c][1,5]ベンゾチアゼピン,	1 H- [indoro] {2 and 3 -c } {1 and 5} benzothiazepine ,
[1,4]ジアゼピノ[2,3-a]カルバゾール,	{1 and 4} di azepino {2 and 3 -a } carbazole ,
インドロ[2,3-b][1,5]ベンゾジアゼピン,	[indoro] {2 and 3 -b } {1 and 5} benzodiazepine ,

インドロ[2,3-d][1,3]ベンゾジアゼピン,
 インドロ[3,2-b][1,4]ベンゾジアゼピン,
 インドロ[3,2-b][1,5]ベンゾジアゼピン,
 インドロ[3,2-d][1,3]ベンゾジアゼピン,
 インドロ[3,2-d][2,3]ベンゾジアゼピン,
 インドロ[2,3-a][3]ベンズアゼピン,
 インドロ[2,3-c][1]ベンズアゼピン,
 インドロ[2,3-d][1]ベンズアゼピン,
 インドロ[2,3-d][2]ベンズアゼピン,
 インドロ[3,2-b][1]ベンズアゼピン,
 インドロ[3,2-c][1]ベンズアゼピン,
 インドロ[3,2-d][1]ベンズアゼピン,
 1H-インドロ[2,1-b][3]ベンズアゼピン,
 1H-[1]ベンズオキセピノ[5,4-b]インドール,
 1H-[2]ベンズオキセピノ[4,3-b]インドール,
 1H-[1]ベンゾチエピノ[4,5-b]インドール,
 1H-[1]ベンゾチエピノ[5,4-b]インドール,
 ベンゾ[3,4]シクロヘプタ[1,2-b]インドール,
 ベンゾ[4,5]シクロヘプタ[1,2-b]インドール,
 ベンゾ[5,6]シクロヘプタ[1,2-b]インドール,
 ベンゾ[6,7]シクロヘプタ[1,2-b]インドール,
 シクロヘプタ[b]カルバゾール,
 4H-[1,5]オキサゾシノ[5',4':1,6]ピリド[3,4-b]イ
 ンドール,
 アゾシノ[1',2':1,2]ピリド[3,4-b]インドール,
 2,6-メタノ-2H-アゼシノ[4,3-b]インドール,
 3,7-メタノ-3H-アゼシノ[5,4-b]インドール,
 ピリド[1',2':1,8]アゾシノ[5,4-b]インドール,
 ピリド[4',3':6,7]オキサシノ[2,3-b]インドール,
 ピリド[4',3':6,7]オキサシノ[4,3-b]インドール,
 1,5-メタノ-1H-アゼシノ[3,4-b]インドール,
 2,6-メタノ-1H-アゼシノ[5,4-b]インドール,
 1H-ピリド[3',4':5,6]シクロオクタ[1,2-b]インド
 ール,
 1,4-エタノオキサシノ[3,4-b]インドール,
 ピラノ[3',4':5,6]シクロオクタ[1,2-b]インドール,

[indoro] {2 and 3 -d} {1 and 3} benzodiazepine ,
 [indoro] {3 and 2 -b} {1 and 4} benzodiazepine ,
 [indoro] {3 and 2 -b} {1 and 5} benzodiazepine ,
 [indoro] {3 and 2 -d} {1 and 3} benzodiazepine ,
 [indoro] {3 and 2 -d} {2 and 3} benzodiazepine ,
 [indoro] {2 and 3 -a} {3} benz azepine ,
 [indoro] {2 and 3 -c} {1} benz azepine ,
 [indoro] {2 and 3 -d} {1} benz azepine ,
 [indoro] {2 and 3 -d} {2} benz azepine ,
 [indoro] {3 and 2 -b} {1} benz azepine ,
 [indoro] {3 and 2 -c} {1} benz azepine ,
 [indoro] {3 and 2 -d} {1} benz azepine ,
 1 H- [indoro] {2 and 1 -b} {3} benz azepine ,
 1 H- [1] [benzuokisepino] {5 and 4 -b} indole ,
 1 H- [2] [benzuokisepino] {4 and 3 -b} indole ,
 1 H- [1] [benzochiepino] {4 and 5 -b} indole ,
 1 H- [1] [benzochiepino] {5 and 4 -b} indole ,
 benzo {3 and 4} cyclo hepta {1 and 2 -b} indole ,
 benzo {4 and 5} cyclo hepta {1 and 2 -b} indole ,
 benzo {5 and 6} cyclo hepta {1 and 2 -b} indole ,
 benzo {6 and 7} cyclo hepta {1 and 2 -b} indole ,
 cyclo hepta [b] carbazole ,
 4 H- {1 and 5} [okisazoshino] {5' and 4': 1 and 6} pyrido {3
 and 4 -b} indole ,
 [azoshino] {1' and 2': 1 and 2} pyrido {3 and 4 -b} indole ,
 2 and 6 -methano -2H- [azeshino] {4 and 3 -b} indole ,
 3 and 7 -methano -3H- [azeshino] {5 and 4 -b} indole ,
 pyrido {1' and 2': 1 and 8} [azoshino] {5 and 4 -b} indole ,
 pyrido {4' and 3': 6 and 7} [okisoshino] {2 and 3 -b} indole ,
 pyrido {4' and 3': 6 and 7} [okisoshino] {4 and 3 -b} indole ,
 1 and 5 -methano -1H- [azeshino] {3 and 4 -b} indole ,
 2 and 6 -methano -1H- [azeshino] {5 and 4 -b} indole ,
 1 H-pyrido {3' and 4': 5 and 6} cyclo octa {1 and 2 -b}
 indole ,
 1 and 4 - [etanookisoshino] {3 and 4 -b} indole ,
 pyrano {3' and 4': 5 and 6} cyclo octa {1 and 2 -b} indole ,

1H-インドロ[2,3-c][1,2,5,6]ベンゾテトラゾシン,
 1H-インドロ[2,3-c][1,6]ベンゾジアゾシン,
 6,
 13b-メタノ-13bH-アゼシノ[5,4-b]インドール,
 オキサシノ[3,2-a]カルバゾール,
 1H-ベンゾ[g]シクロオクタ[b]インドール,
 6,3-(イミノメタノ)-2H-1,4-チアゾニノ[9,8-b]インドール,
 1H,
 3H-[1,4]オキサゾニノ[4',3':1,2]ピリド[3,4-b]インドール,
 2H-3,6-エタノアゾニノ[5,4-b]インドール,
 2H-3,7-メタノアザシクロウンデシノ[5,4-b]インドール,
 1H-6,12b-エタノアゾニノ[5,4-b]インドール,
 インドロ[3,2-e][2]ベンズアゾニン,
 5,9-メタノアザシクロウンデシノ[5,4-b]インドール,
 3,6-エタノ-3H-アゼシノ[5,4-b]インドール,
 3,7-メタノ-3H-アザシクロウンデシノ[5,4-b]インドール,
 ピラノ[4',3':8,9]アゼシノ[5,4-b]インドール,
 1H-インドロ[2,3-c][1,7]ベンゾジアゼシン,
 1H-インドロ[3,2-e][2]ベンズアゼシン,ベンゾ[e]ピロロ[3,2-b]インドール,ベンゾ[e]ピロロ[3,2-g]インドール,ベンゾ[e]ピロロ[3,2,1-hi]インドール,ベンゾ[e]ピロロ[3,4-b]インドール,ベンゾ[g]ピロロ[3,4-b]インドール,1H-ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a]インドール,1H-ベンゾ[g]ピロロ[1,2-a]インドール,2H-ベンゾ[e]ピロロ[1,2-a]インドール,1H-ベンゾ[f]ピロロ[2,1-a]イソインドール,1H-ベンゾ[g]ピロロ[2,1-a]イソインドール,2H-ベンゾ[e]ピロロ[2,1-a]イソインドール,イソインドロ[6,7,1-cde]インドール,スピロ[シクロヘキサン-1,5'-[5H]ピロロ[2,1-a]イソインドール],イソインドロ[7,1,2-hij]キノリン,7,11-メタノアゾシノ[1,2-a]インドール,7,11-メタノアゾシノ[2,1-a]イソインドール,ジベンズ[cd,f]インドール,ジベンズ[cd,g]インドール,ジベンズ[d,f]インドール,1H-ジベンズ[e,g]インドール,1H-ジベンズ[e,g]イソインドール,ナフト[1,2,3-cd]インドール,ナフト[1,8-ef]インドール,ナフト[1,8-fg]インドール,ナフト[3,2,1-cd]インドール,1H-ナフト[1,2-e]インドール,1H-ナフト[1,2-f]インドール

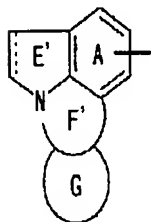
1 H- [indoro] { 2 and 3 -c } { 1, 2, 5 and 6 } benzo tetrazo syn ,
 1 H- [indoro] { 2 and 3 -c } { 1 and 6 } benzo diazo syn ,
 6,
 13 b-methano -13bH- {azeshino } { 5 and 4 -b } indole ,
 [okisoshino] { 3 and 2 -a } carbazole ,
 1 H-benzo { g } cyclo octa [b] indole ,
 6 and 3 - (imino methano) - 2 H-1, 4- [chiazonino] { 9 and 8 -b } indole ,
 1 H,
 3 H- { 1 and 4 } [okisazonino] { 4' and 3': 1 and 2 } pyrido { 3 and 4 -b } indole ,
 2 H-3, 6- [etanoazonino] { 5 and 4 -b } indole ,
 2 H-3, 7- [metanoazashikuroundeshino] { 5 and 4 -b } indole ,
 1 H-6, 12b- [etanoazonino] { 5 and 4 -b } indole ,
 [indoro] { 3 and 2 -e } [2] benz azonine ,
 5 and 9 - [metanoazashikuroundeshino] { 5 and 4 -b } indole ,
 3 and 6 -etha no 3H- [azeshino] { 5 and 4 -b } indole ,
 3 and 7 -methano -3H- [azashikuroundeshino] { 5 and 4 -b } indole ,
 pyrano { 4' and 3': 8 and 9 } [azeshino] { 5 and 4 -b } indole ,
 1 H- [indoro] { 2 and 3 -c } { 1 and 7 } benzo di azecine ,
 1 H- [indoro] { 3 and 2 -e } [2] benz azecine , benzo { e } pyrrolo { 3 and 2 -b } indole , benzo { e } pyrrolo { 3 and 2 -g } indole , benzo { e } pyrrolo { 3, 2 and 1 -hi } indole , benzo { e } pyrrolo { 3 and 4 -b } indole , benzo { g } pyrrolo { 3 and 4 -b } indole , 1H-benzo { f } pyrrolo { 1 and 2 -a } indole , 1H-benzo { g } pyrrolo { 1 and 2 -a } indole , 2H-benzo { e } pyrrolo { 1 and 2 -a } indole , 1H-benzo { f } pyrrolo { 2 and 1 -a } isoindole , 1H-benzo { g } pyrrolo { 2 and 1 -a } isoindole , 2H-benzo { e } pyrrolo { 2 and 1 -a } isoindole , [isoindoro] { 6, 7 and 1 -cde } indole , spiro {cyclohexane -1, 5'- { 5 H } pyrrolo { 2 and 1 -a } isoindole } , [isoindoro] { 7, 1 and 2 -hij } quinoline , 7, 11- [metanoazoshino] { 1 and 2 -a } indole , 7, 11- [metanoazoshino] { 2 and 1 -a } isoindole , di benz {cd, f } indole , di benz {cd, g } indole , di benz {d, f } indole , 1H-di benz {e, g } indole , 1H-di benz {e, g } isoindole , naphtho { 1, 2 and 3 -cd } indole , naphtho { 1 and 8 -ef } indole , naphtho { 1 and 8 -fg } indole , naphtho { 3, 2 and 1 -cd } indole , 1H-naphtho { 1 and 2 -e } indole , 1H-naphtho { 1 and 2 -f } indole , 1H-naphtho { 1 and 2 -g } indole , 1H-naphtho { 2 and 1 -e } indole , 1H-naphtho { 2 and 3 -e } indole , 1H-naphtho { 1 and 2 -f } isoindole ,

ル,1H-ナフト[1,2-g]インドール,1H-ナフト[2,1-e]インドール,1H-ナフト[2,3-e]インドール,1H-ナフト[1,2-f]イソインドール,1H-ナフト[2,3-e]イソインドール,スピロ[1H-カルバゾール-1,1'-シクロヘキサン],スピロ[2H-カルバゾール-2,1'-シクロヘキサン],スピロ[3H-カルバゾール-3,1'-シクロヘキサン],シクロヘプタ[4,5]ピロロ[3,2-f]キノリン,シクロヘプタ[4,5]ピロロ[3,2-h]キノリン,アゼピノ[4,5-b]ベンズ[e]インドール,1H-アゼピノ[1,2-a]ベンズ[f]インドール,1H-アゼピノ[2,1-a]ベンズ[f]イソインドール,ベンゾ[e]シクロヘプタ[b]インドール,ベンゾ[g]シクロヘプタ[b]インドールなどの4環式縮合ベンゼン環から水素原子を1個除去してできる基が挙げられる。

【0046】

上記式

【化 42】



〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕で表される基の具体例としては、1H-ジピロロ[2,3-b:3',2',1'-hi]インドール,スピロ[シクロペンタン-1,2'(1'H)-ピロロ[3,2,1-hi]インドール],スピロ[イミダゾリジン-4,1'(2'H)-[4H]ピロロ[3,2,1-ij]キノリン],ピリド[2,3-b]ピロロ[3,2,1-hi]インドール,ベンゾ[de]ピロロ[3,2,1-ij]キノリン,3H-ピロロ[3,2,1-de]アクリジン,1H-ピロロ[3,2,1-de]フェナントリジン,スピロ[シクロヘキサン-1,6'-[6H]ピロロ[3,2,1-ij]キノリン],4,9-メタノピロロ[3,2,1-lm][1]ベンゾアゾシン,スピロ[シクロヘプタン-1,6'-[6H]ピロロ[3,2,1-ij]キノリン],1H-ピラノ[3,4-d]ピロロ[3,2,1-jk][1]ベンズアゼピン,3H-ベンゾ[b]ピロロ[3,2,1-jk][4,1]ベンズオキサゼピン,7H-インドロ[1,7-ab][4,1]ベンズオキサゼピン,ベンゾ[b]ピロロ[3,2,1-jk][1,4]ベンゾジアゼピン,インドロ[1,7-ab][1,4]ベンゾジアゼピン,インドロ[1,7-ab][1]ベンズアゼピン,インドロ[7,1-ab][3]ベンズアゼピン,1H-シクロヘプタ[d][3,2,1-jk][1]ベンズアゼピン,スピロ[アゼピノ[3,2,1-hi]インドール-7(4H),1'-シクロヘプタン],4H-5,11-メタノピロロ[3,2,1-no][1]ベンズアザシクロウンデシン,スピロ[アゼピノ[3,2,1-hi]インドール-7(4H),1'-シクロオクタン]などの4環式

1H-naphtho {2 and 3 -e } isoindole , spiro {1 H-carbazole -1, 1'-cyclohexane } , spiro {2 H-carbazole -2, 1'-cyclohexane } , spiro {3 H-carbazole -3, 1'-cyclohexane } , 1 removing hydrogen atom from cyclo hepta {4 and 5} pyrrolo {3 and 2 -f } quinoline , cyclo hepta {4 and 5} pyrrolo {3 and 2 -h } quinoline , azepino {4 and 5 -b } benz {e } indole , 1H-azepino {1 and 2 -a } benz {f } indole , 1H-azepino {2 and 1 -a } benz {f } isoindole , benzo {e } cyclo hepta [b] indole , benzo {g } cyclo hepta [b] indole or other 4 rings type fused benzene ring , you can list basis which it is possible.

【0046】

above Formula

[Chemical Formula 42]

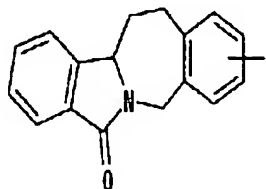
As embodiment of group which is displayed with {In Formula, each signal shows same meaning as description above } , 1 H-di pyrrolo {2 and 3 -b:3' , 2' , 1'-hi } indole , spiro {cyclopentane -1, 2' (1' H) -pyrrolo {3, 2 and 1 -hi } indole } , spiro {imidazolidine -4, 1' (2' H) - {4 H } pyrrolo {3, 2 and 1 -ij } quinoline } , pyrido {2 and 3 -b } pyrrolo {3, 2 and 1 -hi } indole , pyrido {4 and 3 -b } pyrrolo {3, 2 and 1 -hi } indole , benzo {de } pyrrolo {3, 2 and 1 -ij } quinoline , 3H-pyrrolo {3, 2 and 1 -de } acridine , 1H-pyrrolo {3, 2 and 1 -de } phenanthridine , spiro {cyclohexane -1, 6' - {6 H } pyrrolo {3, 2 and 1 -ij } quinoline } , 4 and 9 -methano pyrrolo {3, 2 and 1 -lm } [1] benzo azocine , spiro {cycloheptane -1, 6' - {6 H } pyrrolo {3, 2 and 1 -ij } quinoline } , 1 H-pyrano {3 and 4 -d } pyrrolo {3, 2 and 1 -jk } [1] benz azepine , 3H-benzo [b] pyrrolo {3, 2 and 1 -jk } {4 and 1 } benz oxazepine , 7H-[indoro] {1 and 7 -ab } {4 and 1 } benz oxazepine , benzo [b] pyrrolo {3, 2 and 1 -jk } {1 and 4 } benzodiazepine , [indoro] {1 and 7 -ab } {1 and 4 } benzodiazepine , [indoro] {1 and 7 -ab } [1] benz azepine , [indoro] {7 and 1 -ab } [3] benz azepine , 1H-cyclo hepta {d } {3, 2 and 1 -jk } [1] benz azepine , spiro {azepino {3, 2 and 1 -hi } indole -7 (4 H) , 1' -cycloheptane } , 4 H-5, 11-methano pyrrolo {3, 2 and 1 -no } [1] [benzuazashikuroundeshin] , 1 removing hydrogen atom from spiro {azepino {3, 2 and 1 -hi } indole -7 (4 H) , 1' -cyclooctane } or other 4 rings type fused benzene ring , you

縮合ベンゼン環から水素原子を 1 個除去してできる基などがあげられる。

【0047】

「芳香環(好ましくはベンゼン環)と置換基を有しているもよい 3 環式複素環とが縮合する場合」の特に好ましい例としては、式

【化 43】



で表される基などが挙げられる。

【0048】

Ar は、好ましくは式

【化 44】



[式中の記号は前記と同意義を示す]で表される基であり、さらに好ましくは式

【化 45】



[式中の記号は前記と同意義を示す]で表される基である。

【0049】

Ar の好ましい具体例としては、式

【化 46】

can list basis etc which it is possible.

【0047】

As example where "aromatic ring (preferably benzene ring) with optionally substituted 3 rings type heterocycle condenses when " especially is desirable, formula

[Chemical Formula 43]

So you can list group etc which is displayed.

【0048】

As for Ar, preferably system

[Chemical Formula 44]

With group which is displayed with [signal in Formula shows same meaning as description above], furthermore preferably system

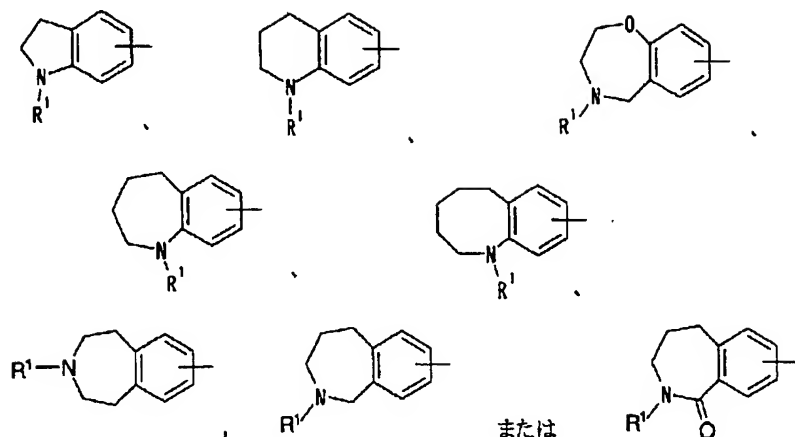
[Chemical Formula 45]

It is a group which is displayed with [signal in Formula shows same meaning as description above].

【0049】

As embodiment where Ar is desirable, formula

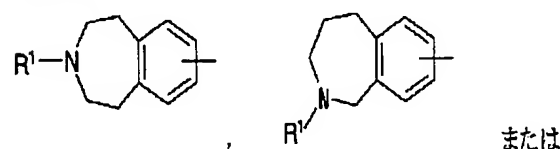
[Chemical Formula 46]



[式中の記号は前記と同意義を示す]で表される基が挙げられる。

なかでも、式

【化 47】



[式中の記号は前記と同意義を示す]で表される基などが好ましい。

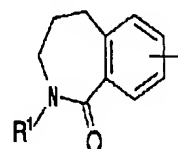
【0050】

X¹ で示される「置換基を有していてもよく、主鎖の原子数が 1 ないし 5 である 2 価の鎖状基」における「置換基」としては、例えば(i)ハロゲン化されていてよい C₁₋₆ アルキル基、(ii)ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、(iii)C₁₋₃ アルキレンジオキシ基(例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、(iv)ニトロ基、(v)シアノ基、(vi)ヒドロキシ基、(vii)ハロゲン化されていてよい C₁₋₆ アルコキシ基、(viii)C₃₋₆ シクロアルキル基(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど)、(viii)ハロゲン化されていてよい C₁₋₆ アルキルチオ基、(ix)C₆₋₁₄ アリール基(例、フェニル、ナフチルなど)、(x)モノ-C₆₋₁₄ アリール-C₁₋₆ アルキル基(例えばベンジル、フェニルエチルなどのモノフェニル-C₁₋₆ アルキル基など)、(xi)ジ-C₆₋₁₄ アリール-C₁₋₆ アルキル基(例えば、ジフェニルメチル、ジフェニルエチルなどのジフェニル-C₁₋₆ アルキル基など)などが挙げられる。

You can list group which is displayed with [signal in Formula shows same meaning as description above].

Even among them, formula

[Chemical Formula 47]



group etc which is displayed with [signal in Formula shows same meaning as description above] is desirable.

[0050]

In "It is possible to have possessed substituent , chain basis of bivalent where number of atoms of main chain is 1 to 5 " which is shown with X¹ "substituent " as, for example (i) halogenation the C₁₋₆ alkyl group , (ii) halogen atom which is possible to be done (Such as for example fluorine , chlorine , bromine , iodine) , (iii) C₁₋₃ alkylene dioxy group (Such as for example methylene dioxy , ethylene dioxy) , the(iv) nitro group , (v) cyano group , (vi) hydroxyl group , (vii) halogenation C₁₋₆ alkoxy group , (viii) C₃₋₆ cycloalkyl group which is possible to be done (Such as for example cyclopropyl , cyclobutyl , cyclopentyl , cyclohexyl) , (viii) halogenation C₁₋₆ alkyl thio group , (ix) C₆₋₁₄ aryl group which is impossible to be done (Such as example and phenyl , naphthyl) , (x) mono C₆₋₁₄ aryl -C₁₋₆ alkyl group (Such as for example benzyl , phenylethyl or other mono phenyl -C₁₋₆ alkyl group) , You can list (xi) di-C₆₋₁₄ aryl -C₁₋₆ alkyl group (Such as for example diphenylmethyl , biphenyl ethyl or other diphenyl -C₁₋₆ alkyl group) etc.

ここで、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基」および「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基」としては、前記 Ar における置換基として例示したものが用いられる。

【0051】

X^1 で示される「置換基を有していてもよく、主鎖の原子数が 1 ないし 5 である 2 価の鎖状基」における「主鎖の原子数が 1 ないし 5 である 2 価の鎖状基」としては、例えば O、S、CO、SO、SO、NR^{3a}、CR^{3a}R^{3b}、C=CR^{3a}R^{3b}(R^{3a} および R^{3b} はそれぞれ独立して、水素原子、シアノ基、ヒドロキシ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ基を示す)から選ばれる 1 ないし 5 個の 2 価基が結合することによって得られる 2 価の鎖状基が挙げられる。

ここで、R^{3a} または R^{3b} で示される C_{1-6} アルキル基としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどが挙げられる。

R^{3a} または R^{3b} で示される C_{1-6} アルコキシ基としては、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシなどが挙げられる。

X^1 は、好ましくは CO、O、NR^{3a}、S、SO、SO₂NR^{3a}、SO₂NHCONR^{3a}、SO₂NHC(=NH)NR^{3a}、CS、CR^{3a}R^{3b}、C=CR^{3a}R^{3b}、C=N-R^{3a} または CONR^{3a}(R^{3a} および R^{3b} は前記と同意義を示す)などである。

X^1 は、さらに好ましくは、CO、O、NR^{3a}、S、SO、SO₂、SO₂NR^{3a} または CONR^{3a}(R^{3a} は前記と同意義を示す)などである。

なかでも、CO または O などが好ましい。

また、 X^1 は、置換可能な位置であれば、Ar 上のどの位置に置換していてもよい。

【0052】

Here, it can use those which it illustrated as substituent in theaforementioned Ar "halogenation C₁₋₆alkyl group which is possible to be done", "halogenation C₁₋₆alkoxy group which is possible to be done" and "halogenation C₁₋₆alkyl thio group which is possible to be done" as.

【0051】

In "It is possible to have possessed substituent, chain basis of bivalent where number of atoms of main chain is 1 to 5" which is shown with X¹ 1 to 5 which is chosen from for example O, S, CO, SO, SO, NR^{3a}, CR^{3a}R^{3b}, C=CR^{3a}R^{3b} (R^{3a} and R^{3b} becoming independent respectively, show the hydrogen atom, cyano group, hydroxyl group, amino group, C₁₋₆alkyl group or C₁₋₆alkoxy group.) "chain basis of bivalent where number of atoms of main chain is 1 to 5" as, you can list chain basis of bivalent which isacquired by fact that bivalent group connects.

Here, you can list for example methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, hexyl etc as C₁₋₆alkyl group which is shown with the R^{3a} or R^{3b}.

You can list for example methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, s-butoxy, t-butoxy etc as C₁₋₆alkoxy group which is shown with R^{3a} or R^{3b}.

X¹ is preferably CO, O, NR^{3a}, S, SO, SO₂, SO₂NR^{3a}, SO₂NHCONR^{3a}, SO₂NHC(=NH)NR^{3a}, CS, CR^{3a}R^{3b}, C=CR^{3a}R^{3b}, C=N-R^{3a} or CONR^{3a} (R^{3a} and R^{3b} show same meaning as description above.) etc.

X¹ furthermore is preferably, CO, O, NR^{3a}, S, SO, SO₂, SO₂NR^{3a} or CONR^{3a} (R^{3a} shows same meaning as description above.) etc.

CO or O etc is desirable even among them.

In addition, as for X¹, if it is a substitutable position, in which position on the Ar optionally substitutable.

【0052】

X⁴で示される「置換基を有していてもよい2価の非環式炭化水素基」における「置換基」としては、例えば前記 X¹ において例示した置換基などが挙げられる。

該「置換基を有していてもよい2価の非環式炭化水素基」における「2価の非環式炭化水素基」としては、例えば2価の C₁₋₄ 非環式炭化水素基が挙げられる。

該「2価の C₁₋₄ 非環式炭化水素基」は、好ましくは

(1) C₁₋₄ アルキレン [例えば、CH₂、(CH₂)₂、(CH₂)₃、(CH₂)₄、CH(CH₃)、CH(CH₃)₂、(CH(CH₃))₂ など];

(2) C₂₋₄ アルケニレン [例えば、CH=CH、CH₂-CH=CH、CH₂-CH=CH-CH₂、CH=CH-CH₂-CH₂、CH₂-CH₂-CH=CH、CH=CH-CH=CH など];

(3) C₂₋₄ アルキニレン [例えば、C≡C、CH₂-C≡C、C≡C-CH₂、CH₂-C≡C-CH₂、C≡C-CH₂-CH₂、CH₂-CH₂-C≡C など]などである。

X⁴ は、好ましくは結合手または C₁₋₃ アルキレン、さらに好ましくは C₁₋₃ アルキレンである。

【0053】

X²で示される「置換基を有していてもよい2価の非環式炭化水素基」としては、例えば前記 X⁴ として例示した「置換基を有していてもよい2価の非環式炭化水素基」が挙げられる。

X² は、好ましくは CO または (CH₂)_p (p は 1 ないし 3 の整数を示す) である。

とりわけ、CO または CH₂ が好ましい。

X³で示される「置換基を有していてもよい2価の非環式炭化水素基」としては、例えば前記 X⁴ として例示した「置換基を有していてもよい2価の非環式炭化水素基」が挙げられる。

X³ は、好ましくは結合手または (CH₂)_q (q は 1 ないし 3 の整数を示す) である。

とりわけ、結合手または CH₂ が好ましい。

In "acyclic hydrocarbon group of optionally substituted bivalent" which is shown with X^⁴

as, was illustrated in the for example aforementioned X^¹

As for said "C_{₁₋₄}

CH (CH_₃

(2) C_{₂₋₄}

It is a (3) C_{₂₋₄}

X^⁴

[0053]

It is shown with X^²

X^²

Especially, CO or CH_₂

It is shown with X^³

X^³

Especially, bond or CH_₂

【0054】

R² で示される「塩基性置換基」は、塩基性を示す置換基である限り特に限定されない。

塩基性置換基としては、例えば置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよい5ないし7員環状アミノ基、置換基を有していてもよいアミジノ基、置換基を有していてもよいグアニジノ基、置換基を有していてもよい5ないし6員含窒素複素環基などが挙げられる。

「置換基を有していてもよいアミノ基」、「置換基を有していてもよい5ないし7員環状アミノ基」、「置換基を有していてもよいアミジノ基」、「置換基を有していてもよいグアニジノ基」および「置換基を有していてもよい5ないし6員含窒素複素環基」における「置換基」としては、例えば前記 R¹ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」として例示したものが挙げられる。

該置換基は、好ましくはニトロ、アミノ、モノ-C₁₋₆アルキルアミノ、ジ-C₁₋₆アルキルアミノなどから選ばれる1ないし2個の置換基をそれぞれ有していてもよいC₁₋₆アルキル基(好ましくは、メチル、エチル、プロピルなど)、C₆₋₁₄アリール基(好ましくはフェニルなど)、C₇₋₁₆アラール基(好ましくはベンジルなど)などである。

【0055】

「置換基を有していてもよいアミノ基」は、好ましくは1ないし2個のC₁₋₆アルキルで置換されていてもよいアミノ基である。

なかでも、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなどが好ましい。

「置換基を有していてもよい5ないし7員環状アミノ基」における「5ないし7員環状アミノ基」としては、前記 Ar で示される「置換基を有していてもよく、縮合していてもよいベンゼン環」における「置換基」として例示したものが挙げられる。

「置換基を有していてもよい5ないし7員環状アミノ基」は、好ましくは、1ないし2個のC₁₋₆アルキル基(好ましくは、メチル、エチル、プロピルなど)をそれぞれ有していてもよいピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノなどである。

「置換基を有していてもよいアミジノ基」および「置換基を有していてもよいグアニジノ基」としては、前記 R¹ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「置換基」として例示し

【0054】

If "basic substituent " which is shown with R^² is substituent which shows the basic especially it is not limited.

As basic substituent , you can list for example optionally substituted amino group , optionally substituted 5 to 7 member cyclic amino group , optionally substituted amidino group , optionally substituted guanidino group , optionally substituted 5 or 6 members nitrogen-containing heterocyclic group etc.

"optionally substituted amino group " "optionally substituted 5 to 7 member cyclic amino group " "optionally substituted amidino group " "optionally substituted guanidino group " And in "optionally substituted 5 or 6 members nitrogen-containing heterocyclic group " , it is shown with for example aforementioned R^¹ , "substituent " as, you can list those which it illustrated "optionally substituted hydrocarbon group " as.

said substituent , C_{_{1- 6}}alkyl group which respectively is possible to have possessed substituent of 1 or 2 it is chosen from preferably nitro , amino , mono C_{_{1- 6}}alkyl amino , di- C_{_{1- 6}}alkyl amino etc (Such as preferably , methyl , ethyl , propyl) , C_{₆₋₁₄}aryl group (Such as preferably phenyl) , is C_{₇₋₁₆}aralkyl group (Such as preferably benzyl) etc.

【0055】

"optionally substituted amino group " preferably 1 or is optionally substitutable amino group with C_{_{1- 6}}alkyl of 2.

amino , methylamino , ethylamino , propyl amino , dimethylamino , diethyl amino etc is desirable even among them.

In "optionally substituted 5 to 7 member cyclic amino group " , in "benzene ring which is possible to have possessed substituent , to have condensed is possible" which is shown with aforementioned Ar "5 to 7 member cyclic amino group " as, you can list those which it illustrated "substituent " as.

"optionally substituted 5 to 7 member cyclic amino group " preferably , 1 or is pyrrolidino , piperidino , piperazino , morpholino , thiomorpholino etc which respectively is possible to have possessed C_{_{1- 6}}alkyl group (Such as preferably , methyl , ethyl , propyl) of 2.

"optionally substituted amidino group " And "optionally substituted guanidino group " as, in "optionally substituted hydrocarbon group " which is shown with aforementioned R^¹ you can list those which it illustrated

たものが挙げられる。

【0056】

「置換基を有していてもよい5ないし6員含窒素複素環基」における「5ないし6員含窒素複素環基」としては、例えば炭素原子および1個の窒素原子以外に、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個含有していてもよい5ないし6員の含窒素複素環基であり、かつ塩基性を示す基が挙げられる。

このような基としては、例えばピリジル、ピラジル、ピラジニル、ピリダジニル、イミダゾリル、4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル、ピラゾリル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペリジニル、ピロリジニル、ピペラジニルなどが挙げられる。

「置換基を有していてもよい5ないし6員含窒素複素環基」は、好ましくは、 C_{1-6} アルキル基(好ましくは、メチル、エチル、プロピルなど)および C_{6-14} アリール基(好ましくはフェニルなど)から選ばれる置換基を1ないし2個有していてもよい4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリルである。

とりわけ、4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル、1-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル、1-エチル-4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル、1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリルなどが好ましい。

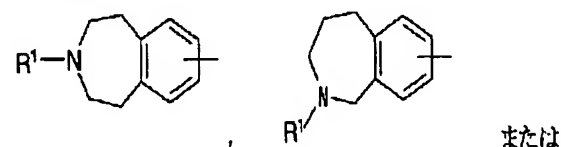
【0057】

R^2 は、好ましくは、それぞれ1ないし2個の C_{1-6} アルキルで置換されていてもよいアミノ基、5ないし7員環状アミノ基、アミノ基、または4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル基である。

なかでも、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、アミノ、N-メチルアミノ、4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル、1-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリルなどが好ましい。

化合物(I)は、好ましくは、Ar が式

【化 48】



[式中、 R^1 は前記と同意義を示す]で表される基; X^1 が CO または O; X^4 が C_{1-3} アルキレン; X^2 が CO または CH_2 ; X^3 が結合手または CH_2 ;かつ R^2 がジメチルアミノ、ジエチルアミノ、アミノ、N-メチルアミノ、4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル

"substituent " as.

【0056】

In "optionally substituted 5 or 6 members nitrogen-containing heterocyclic group ", other than nitrogen atom of for example carbon atom and 1, 1 through 3 with the nitrogen-containing heterocyclic group of 5 or 6 members which it is possible to contain, basis which at same time shows basic can list heteroatom which is chosen from nitrogen atom, oxygen atom and sulfur atom "5 or 6 members nitrogen-containing heterocyclic group " as.

You can list for example pyridyl, pyrazyl, pyrazinyl, pyridazinyl, imidazolyl, 4, 5-dihydro -1H-2- imidazolyl, pyrazolyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, bipyridinyl, pyrrolidinyl, piperazinyl etc as basis a this way.

4 and 5 -dihydro -1H-2- imidazolyl where preferably, C_{1-6} alkyl group (Such as preferably, methyl, ethyl, propyl) and substituent which is chosen from C_{6-14} aryl group (Such as preferably phenyl) 1 or 2 it is possible to have possessed "optionally substituted 5 or 6 members nitrogen-containing heterocyclic group ", is.

Especially, 4 and 5 -dihydro -1H-2- imidazolyl, 1- methyl -4, 5-dihydro -1H-2- imidazolyl, 1- ethyl -4, 5-dihydro -1H-2- imidazolyl, 1- phenyl -4, 5-dihydro -1H-2- imidazolyl etc are desirable.

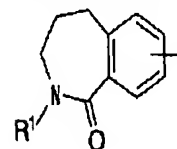
【0057】

$R^{>2}$, preferably, respectively optionally substitutable amino group, 5 to 7 member cyclic amino group, amidino group, or 4 and 5-dihydro -1H-2- imidazolyl group is with C_{1-6} alkyl of 1 or 2.

dimethylamino, diethyl amino, amidino, N- methyl amidino, 4, 5-dihydro -1H-2- imidazolyl, 1- methyl -4, 5-dihydro -1H-2- imidazolyl etc is desirable even among them.

As for compound (I), preferably, Ar formula

[Chemical Formula 48]



group ; $X^{>1}$ which is displayed with [In Formula, $R^{>1}$ shows same meaning as description above] is CO or O; $X^{>4}$ the C_{1-3} alkylene ; $X^{>2}$ CO or $CH^{>2}$; $X^{>3}$ bond or

ルまたは 1-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリルである化合物またはその塩などである。

ここで、R¹は、好ましくは、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキル、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルコキシ、ニトロ、シアノおよびヒドロキシから選ばれる置換基を 1 ないし 3 個有していてもよい C₇₋₁₆ アラルキル基(好ましくはベンジル)などである。

[0058]

化合物(I)のうち、Ar が式

[化 49]



[式中、B''環は 1 または 2 個のオキシ基でさらに置換された 5 ないし 9 員の含窒素複素環を、その他の各記号は前記と同意義を示す]で表される基であり、かつ X が X^{1a}(X^{1a} は O、NR^{3a}、S、SO、SO₂、SO₂NR^{3a}、SO₂NHCONR^{3a}、SO₂NHC(=NH)NR^{3a}、CS、CR^{3a}R^{3b}、C=CR^{3a}R^{3b}、C=N-R^{3a}または CONR^{3a}(R^{3a}および R^{3b} は前記と同意義を示す)を示す。)である化合物、すなわち化合物(Ia)は新規化合物である。

ここで、B''環で示される「1 または 2 個のオキシ基でさらに置換された 5 ないし 9 員の含窒素複素環」としては、前記 B''環として例示した「オキシ基でさらに置換されていてもよい 5 ないし 9 員の含窒素複素環」のうち、5 ないし 9 員の含窒素複素環が 1 または 2 個のオキシ基で置換されたものが挙げられる。

[0059]

前記式

[化 50]

CH₂; and R² the dimethylamino, diethyl amino, amidino, N-methyl amidino, 4, 5-dihydro-1H-2-imidazolyl or 1-methyl-4, 5-dihydro-1H-2-imidazolyl compound or its salt etc which is.

Here, R¹ C₁₋₆alkyl, halogenation which preferably, halogen atom, halogenation is possible to be done is C₁₋₆alkoxy, nitro, cyano which is possible to be done and substituent which is chosen from hydroxy 1 through 3 C₇₋₁₆aralkyl group (preferably benzyl) etc which it is possible to have possessed.

[0058]

Among compound (I), Ar formula

[Chemical Formula 49]

With group which is displayed with [In Formula, as for B'' ring 1 or 2 nitrogen-containing heterocycle of 5 or 9 members which with oxo group furthermore are substituted, as for other each signal same meaning as description above it shows], compound, namely compound (Ia) where at same time X is X^{1a} (X^{1a} shows O, NR^{3a}, S, SO, SO₂, SO₂NR^{3a}, SO₂NHCONR^{3a}, SO₂NHC(=NH)NR^{3a}, CS, CR^{3a}R^{3b}, C=CR^{3a}R^{3b}, C=N-R^{3a} or CONR^{3a} (R^{3a} and R^{3b} show same meaning as description above.)) is novel compound.

Here, those where it is shown with B'' ring, "1 or 2 nitrogen-containing heterocycle of 5 or 9 members which with oxo group furthermore are substituted" as, it illustrated as aforementioned B' ring among "With oxo group furthermore optionally substitutable 5 or nitrogen-containing heterocycle of 9 members" which, 1 or 2 is substituted with oxo group you can list nitrogen-containing heterocycle of 5 or 9 members.

[0059]

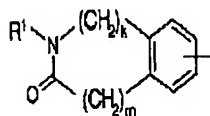
Aforementioned system

[Chemical Formula 50]



[式中の記号は前記と同意義を示す]で表される基は、好ましくは、式

【化 51】



[式中、k は 1 ないし 4 の整数を、m は 0 ないし 5 の整数を、かつ(m+n)が 1 ないし 5 を、R¹ は前記と同意義を示す]で表される基である。

k は、好ましくは 2 または 3、さらに好ましくは 3 である。

m は、好ましくは 0 または 1、さらに好ましくは 0 である。

X^{1a} は、好ましくは 0 である。

【0060】

以下に、化合物(I)についてさらに詳述する。

ここで、化合物(Ia)は、化合物(I)に含まれるため、以下の記載は、もちろん化合物(Ia)にも適用される。

化合物(I)の塩としては、例えば、無機塩基との塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。

無機塩基との塩の好適な例としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩などのアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩などが挙げられる。

有機塩基との塩の好適な例としては、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。

無機酸との塩の好適な例としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。

As for group which is displayed with [signal in Formula shows same meaning as description above], preferably , system

[Chemical Formula 51]

It is a group which is displayed with [In Formula, as for k integer of 1 to 4 , as for m integer of 0 to 5 , at same time (m+n) shows 1 to 5 , as for R^{1a} same meaning as description above].

k preferably 2 or 3 , furthermore is preferably 3.

m preferably 0 or 1 , furthermore is preferably 0.

X^{1a} is preferably 0.

[0060]

Below, furthermore you detail concerning compound (I).

Here, as for compound (Ia), because it is included in compound (I), asfor statement below, it is applied to also compound (Ia) of course.

As salt of compound (I), of for example inorganic base of salt , ammonium salt , organic base of salt , inorganic acid of salt , organic acid salt etc of salt , basic or acidic amino acid is listed.

As preferred example of salt of inorganic base , you can list for example sodium salt , potassium salt or other alkali metal salt ;calcium salt , magnesium salt , barium salt or other alkaline earth metal salt ;aluminum salt etc.

As preferred example of salt of organic base , you can list salt of the for example trimethyl amine , triethylamine , pyridine , picoline , ethanolamine , diethanolamine , triethanolamine , dicyclohexyl amine , N, N- dibenzyl ethylenediamine etc.

As preferred example of salt of inorganic acid , you can list salt of the for example hydrochloric acid , hydrobromic acid , nitric acid , sulfuric acid , phosphoric acid etc.

有機酸との塩の好適な例としては、例えば、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。

塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

これらの塩のなかでも、薬学的に許容し得る塩が好ましい。

例えば、化合物(I)は、酸性官能基を有する場合、アルカリ金属塩(例えば、ナトリウム塩、カリウム塩など)、アルカリ土類金属塩(例えば、カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩など)などの無機塩、アンモニウム塩などを形成していてもよい。

また、化合物(I)は、塩基性官能基を有する場合、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、臭化水素酸塩などの無機塩、または酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩などの有機塩を形成していてもよい。

[0061]

化合物(I)は、無水物、水和物のいずれであってもよい。

水和物の場合、0.5ないし3個の水分子を有していてもよいさらに、化合物(I)は、同位元素(例、³H、¹⁴C、³⁵Sなど)で標識されていてもよい。

[0062]

化合物(I)に関し、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回転異性体が存在する場合には、これらも化合物(I)として含まれるとともに、自体公知の合成手法、分離手法によりそれぞれを単品として得ることができる。

例えば、化合物(I)に光学異性体が存在する場合には、ラセミ体から分割された光学異性体も化合物(I)に包含される。

該光学異性体は、自体公知の方法により製造することができる。

具体的には、光学活性な合成中間体を用いる、または、最終物のラセミ体の混合物を常法に従って光学分割することにより光学異性体を得

As preferred example of salt of organic acid , you can list salt of the for example formic acid , acetic acid , trifluoroacetic acid , fumaric acid , oxalic acid , tartaric acid , maleic acid , citric acid , succinic acid , malic acid , methane sulfonic acid , benzenesulfonic acid , p-toluenesulfonic acid etc.

As preferred example of salt of basic amino acid , you can list salt of the for example arginine , lysine , ornithine , etc you can list salt of for example aspartic acid , glutamic acid etc as preferred example of the salt of acidic amino acid .

pharmacologically acceptable salt is desirable even in these salt .

for example compound (I) , when it possesses acidic functional group , alkali metal salt (Such as for example sodium salt , potassium salt) , may form the alkaline earth metal salt (Such as for example calcium salt , magnesium salt , barium salt) or other inorganic salt , ammonium salt etc.

In addition, compound (I) , when it possesses basic functional group , may form the acetate , sulfate , phosphate , hydrobromide or other inorganic salt ; or acetate , maleate , fumarate , succinate , methane sulfonate , p-toluenesulfonic acid salt , citrate , tartrate or other organic salt .

[0061]

compound (I) is good with whichever of anhydride , hydrate .

In case of hydrate , it is possible to have possessed water molecule of 0.5 or 3, furthermore, compound (I) may be done labelling with the corresponding element (Such as example and ³H, ¹⁴C, ³⁵S).

[0062]

When it regards compound (I) , optical isomer , configurational isomer , positional isomer , rotational isomer exists, as it is included, these compound (I) as with synthesis technique , isolation technique of itself public knowledge it can acquire each one as single article .

When optical isomer exists in for example compound (I) , also optical isomer which is divided from racemate is included in compound (I) .

It can produce said optical isomer , with itself known method .

Concretely, optically active synthetic intermediate is used, or, following mixture of racemate of final product to conventional method , you obtain optical isomer by optical

る。

光学分割法としては、自体公知の方法、例えば、以下に詳述する分別再結晶法、キラルカラム法、ジアステレオマー法等が用いられる。

1) 分別再結晶法

ラセミ体と光学活性な化合物(例えば、(+)-マンデル酸、(-)-マンデル酸、(+)-酒石酸、(-)-酒石酸、(+)-1-フェネチルアミン、(-)-1-フェネチルアミン、シンコニン、(-)-シンコニジン、ブルシンなど)と塩を形成させ、これを分別再結晶法によって分離し、所望により、中和工程を経てフリーの光学異性体を得る方法。

2) キラルカラム法

【0063】

ラセミ体またはその塩を光学異性体分離用カラム(キラルカラム)にかけて分離する方法。

例えば液体クロマトグラフィの場合、ENANTIO-OVM(トーソー社製)あるいは、ダイセル社製 CHIRAL シリーズなどのキラルカラムに光学異性体の混合物を添加し、水、種々の緩衝液(例えば、リン酸緩衝液)、有機溶媒(例えば、エタノール、メタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、トリフルオロ酢酸、ジエチルアミンなど)を単独あるいは混合した溶液として展開させることにより、光学異性体を分離する。

また、例えば、ガスクロマトグラフィの場合、CP-Chirasil-DeX CB(ジーエルサイエンス社製)などのキラルカラムを使用して分離する。

3) ジアステレオマー法

ラセミ体の混合物を光学活性な試薬と化学反応によってジアステレオマーの混合物とし、これを通常の方法(例えば、分別再結晶、クロマトグラフィ法等)などを経て単一物質とした後、加水分解反応などの化学的な処理により光学活性な試薬部位を切り離すことにより光学異性体を得る方法。

例えば、本発明化合物が分子内にヒドロキシまたは1,2級アミノを有する場合、該化合物と光学活性な有機酸(例えば、MTPA[α -メトキシ- α -(トリフルオロメチル)フェニル酢酸]、(-)-メントキシ酢酸等)などを縮合反応に付すことにより、それぞれエステル体またはアミド体のジアステレオマーを得ることができる。

一方、本発明化合物がカルボン酸基を有する場合、該化合物と光学活性アミンまたはアルコール

resolution doing.

As optical separation method, it can use fractional recrystallization method, chiral column method, diastereomer method etc which is detailed below the itself known method, for example.

1) fractional recrystallization method

racemate and optically active compound (for example (+)-mandelic acid, (-)-mandelic acid, (+)-tartaric acid, (-)-tartaric acid, (+)-1-phenethylamine, (-)-1-phenethylamine, cinchonine, (-)- such as -cinchonidine, brucine) with forming salt, method. which separates this with fractional recrystallization method, passing by neutralization step due to desire, obtains optical isomer of free

2) chiral column method

【0063】

Applying racemate or its salt on column (chiral column) for optical isomer separation, method. which it separates

In case of for example liquid chromatography, ENANTIO-OVM (Tosoh supplied) or, mixture of optical isomer is added to Daicel supplied CHIRAL series or other chiral column, optical isomer is separated water and various buffer (for example phosphate buffer), as solution which organic solvent (Such as for example ethanol, methanol, isopropanol, acetonitrile, trifluoroacetic acid, diethylamine) alone or is mixed by developing.

In addition, in case of for example gas chromatography, using CP-Chirasil-DeX CB (GL Sciences, Inc. make) or other chiral column, it separates.

3) diastereomer method

After designates mixture of racemate as mixture of diastereomer with optically active reagent, and chemical reaction passing by conventional separation means (for example division recrystallization, chromatographic method etc), etc designating this as single substance, method. which obtains optical isomer by separating the optically active reagent site due to hydrolysis reaction or other chemical treatment

When for example the compound of this invention hydroxy or 1, it possesses secondary amino in intramolecular, said compound and optically active organic acid (for example MTPA [α -methoxy- α -(trifluoromethyl) phenylacetic acid], (-)-menthoxy acetic acid etc) etc it attaches on condensation reaction and it can acquire respective ester or diastereomer of amide due to especially.

On one hand, when the compound of this invention has carboxylic acid group, said compound and optical activity

ル試薬とを縮合反応に付すことにより、それぞれアミド体またはエステル体のジアステレオマーが得られる。

分離されたジアステレオマーは、酸加水分解あるいは塩基性加水分解反応に付すことにより、元の化合物の光学異性体に変換される。

【0064】

化合物(I)は、プロドラッグとして用いてもよい。

化合物(I)のプロドラッグとは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物(I)に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物(I)に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こして化合物(I)に変化する化合物をいう。

化合物(I)のプロドラッグとしては、化合物(I)のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物[例、化合物(I)のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラン化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など];化合物(I)の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物(例、化合物(I)の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など);化合物(I)のカルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物[例、化合物(I)のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など]などが挙げられる。

これらの化合物は自体公知の方法によって化合物(I)から製造することができる。

また、化合物(I)のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件下で化合物(I)に変化するものであってもよい。

【0065】

次に、化合物(I)またはその塩の製造法について

amine or alcohol reagent it attaches on condensation reaction and respective amide or the diastereomer of ester is acquired due to especially.

diastereomer which is separated attaches on acid hydrolysis or basic hydrolysis reaction and is converted to optical isomer of original compound due to especially.

【0064】

It is possible to use compound (I), as prodrug.

prodrug of compound (I), under menses condition in in-vivo reaction oxidation, reduction and hydrolysis etc happen in compound, namely enzymatic which with such as enzyme is converted to compound (I) with and stomach acid and it is compound where hydrolysis etc happens with compound, stomach acid etc which changes in compound (I) and changes in compound (I).

As prodrug of compound (I), amino group of compound (I) to acylation, alkylation, phosphoric acid compound which is converted [amino group of example and compound (I) eicosanoyl conversion, alanyl conversion, pentyl amino carbonylation, (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolene-4-yl) methoxycarbonyl conversion, tetrahydrofuranyl conversion and pyrrolidyl methylated, pivaloyl oxy methylated, t-butylated is done such as compound which]; hydroxy group of compound (I) acylation, alkylation, phosphoric acid conversion and to boric acid compound which is converted (hydroxy group of example and compound (I) acetylation, palmitoyl conversion, propanoyl conversion, pivaloyl conversion, succinyl conversion, fumaryl conversion, alanyl conversion and dimethylamino methyl carbonylation is done such as compound which); compound [carboxyl group of example and compound (I) ethyl esterification, phenyl esterification, carboxymethyl esterification, dimethylamino methyl esterification, pivaloyl oxy methyl esterification, ethoxy carbonyl oxy ethyl esterification, phthalidyl esterification, (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolene-4-yl) methyl esterification, cyclohexyloxy carbonyl ethyl esterification, methyl amidation is done such as compound which] etc which esterification, amidation is done you can list carboxyl group of compound (I).

With itself known method it can produce these compound from compound (I).

In addition, prodrug of compound (I) seems that from Hirokawa Shoten 1990 publication "Development of drug" Vol.7 molecular design 163page is stated in 198 page, it is possible to besomething which with physiological condition changes in compound (I).

【0065】

Next, you express concerning production method of

て述べる。

以下の製造法は、化合物(I)の遊離体およびその塩に適用されるが、以下の説明では、これらを単に化合物(I)と略記することがある。

以下の各工程で用いられる化合物(I)の原料化合物あるいは合成中間体は、遊離体または塩のいずれであってもよいが、以下の説明では、これらを単に化合物と略記することがある。

これら原料化合物あるいは合成中間体の塩としては、前記化合物(I)の塩として例示した塩が用いられる。

【0066】

化合物(I)の原料化合物あるいは合成中間体は、遊離体である場合、常法に従って塩にすることができ、また塩を形成している場合、常法に従って遊離体あるいは他の塩に変換することもできる。

また、これら原料化合物あるいは合成中間体は水和物であっても無水和物であってもよい。

さらに、化合物(I)の原料化合物あるいは合成中間体は、前記化合物(I)の場合と同様に、光学異性体、立体異性体、位置異性体もしくは回轉異性体、またはそれらの混合物であってもよい。

【0067】

以下の各反応は、溶媒を用いずに、または必要に応じて適当な溶媒を用いて行うことができる。

該溶媒は、反応を妨げない限り、一般に化学反応に用いることができる何れの溶媒でもよく、例えば炭化水素系溶媒(例えば、ヘキサン、トルエン等)、エーテル系溶媒(例えばエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン)、アミド系溶媒(例えばホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホリックトリアミド等)、ウレア系溶媒(例えば 1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン等)、スルホキシド系溶媒(例えばジメチルスルホキシド等)、アルコール系溶媒(例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール、t-ブタノール等)、ニトリル系溶媒(例えばアセトニトリル、プロピオニトリル等)、ピリジン等の有機溶媒;または水等が用いられる。

該溶媒の使用量は、原料化合物 1 ミリモルに対して通常約 0.5ml ないし約 100ml、好ましくは約

compound (I) or its salt .

production method below is applied to released form and its salt of compound (I), but in explanation below, there are times when these are briefly described compound (I) with simply.

starting material compound or synthetic intermediate of compound (I) which is used with each step below is good with whichever of released form or salt, but in explanation below, there are times when these are briefly described compound simply.

As these starting material compound or salt of synthetic intermediate, it can use salt which is illustrated as salt of aforementioned compound (I).

[0066]

When as for starting material compound or synthetic intermediate of compound (I), when it is a released form, following to conventional method, it is possible, in addition forms the salt, to make salt, following to conventional method, it is possible also to convert to released form or other salt.

In addition, these starting material compound or synthetic intermediate with hydrate and are good with unhydrated form.

Furthermore, starting material compound or synthetic intermediate of compound (I), in same way as case of aforementioned compound (I), is good even with the optical isomer, configurational isomer, positional isomer or rotational isomer, or mixture of those.

[0067]

Each can react below, without using solvent, or to do making use of according to need suitable solvent.

If said solvent does not obstruct reaction, it is good any solvent which can be used for chemical reaction generally, for example hydrocarbon solvent (for example hexane, toluene etc), ether solvent (for example ethyl ether, tetrahydrofuran, dioxane, dimethoxyethane), the amide type solvent (for example formamide, N, N- dimethylformamide, N, N- dimethylacetamide, hexamethyl phosphoric triamide etc), urea solvent (for example 1, 3- dimethyl -2- imidazolidinone etc), sulfoxide solvent (for example dimethyl sulfoxide etc), alcoholic solvent (for example methanol, ethanol, isopropanol, t-butanol etc), nitrile solvent (for example acetonitrile, propionitrile etc), can use pyridine or other organic solvent; or water etc.

amount used of said solvent usually is approximately 0.5 ml or approximately 100 ml, preferably approximately 3 ml or

3ml ないし約 30ml である。

反応温度は、用いる溶媒の種類により異なるが、通常約-30 deg C ないし約 180 deg C 程度であり、好ましくは約 0 deg C ないし約 120 deg C 程度である。

反応時間は、反応温度により異なるが、通常約 0.5 時間ないし約 72 時間、好ましくは約 1 時間ないし約 24 時間である。

反応は、通常常圧で行われるが、必要に応じて約 1 気圧ないし約 100 気圧程度の加圧条件下で行ってもよい。

【0068】

以下の各工程で得られる化合物は、公知の手段、例えば濃縮、液性変換、転溶、溶媒抽出、分留、蒸留、結晶化、再結晶、クロマトグラフィー、分取高速液体クロマトグラフィー等で単離、精製し、次の反応の原料として供されるが、単離あるいは精製することなく反応混合物のまま原料として用いてもよい。

以下の説明において、「縮合反応」は、必要に応じて塩基の存在下で行うことができる。

該塩基としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化カリウム、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、カリウム *t*-ブトキシド等の無機塩基；ピリジン、ルチジン、コリジン、トリエチルアミン等の有機塩基が用いられる。

該塩基の使用量は、原料化合物に対して、通常等モル量から過剰量、好ましくは約 1 モル当量ないし約 5 倍モル当量である。

さらに、本反応においては、反応促進を目的として、触媒量のヨウ化化合物、例えばヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム、あるいは 4-ジメチルアミノピリジン等を添加してもよい。

以下の各工程の反応において、必要に応じて官能基を常法に従って保護した後に反応を行い、反応後に所望により常法に従って脱保護することができる。

保護基導入反応および脱保護反応は、自体公知の手段またはそれに準じる手段により行われる。

approximately 30 ml vis-a-vis starting material compound 1 millimole .

As for reaction temperature , different , usually with approximately - 30 deg C or approximately 180 deg C extent , is preferably approximately 0 deg C or approximately 120 deg C extent with types of solvent which is used .

As for reaction time , different , usually approximately 0.5 hours or approximately 72 hours , is preferably approximately 1 hour or approximately 24 hours with reaction temperature .

Reaction is done usually with ambient pressure , but it is possible to do the according to need approximately 1 atmosphere or under pressurization condition of approximately 100 atmosphere extent .

【0068】

compound which is acquired with each step below , with means . for example concentration , liquid exchange , solvent transfer , solvent extraction , fractional distillation , distillation and crystallization , recrystallization , chromatography , fraction collection high-performance liquid chromatography etc of public knowledge isolates , refines , is offered as starting material of following reaction , but it is possible to use while it is a reaction mixture without it isolates or refining , or as starting material .

At time of explaining below , to do under existing of according to need base it is possible "condensation reaction " .

As said base , it can use for example sodium carbonate , sodium hydrogen carbonate , potassium carbonate , lithium carbonate , sodium hydroxide , potassium hydroxide , potassium hydride , sodium hydride , sodium methoxide , potassium *t*-butoxide or other inorganic base ; pyridine , lutidine , collidine , triethylamine or other organic base .

amount used of said base usually is excess quantity , preferably approximately 1 mole equivalent or approximately 5 times mole equivalent from equimolar amount vis-a-vis starting material compound .

Furthermore , iodide compound , for example sodium iodide , potassium iodide , of catalyst amount or it is possible to add 4 -dimethylamino pyridine etc with reaction promotion as objective regarding this reaction .

At time of reacting of each step below , following according to need functional group to conventional method , after protecting , it reacts , after reacting you follow to conventional method with desire and deprotection are possible .

protecting group insertion reaction and deprotection reaction are done means of itself public knowledge or by the means which corresponds to that .

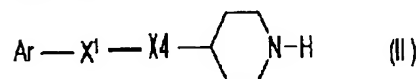
具体的には、プロテクトティブ グループス イン オーガニック シンセシス(Protective groups in Organic Synthesis; John Wiley & Sons, INC.) 記載の方法等が用いられる。

例えば脱保護反応としては、例えば酸、塩基、還元、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム等で処理する方法等が用いられる。

【0069】

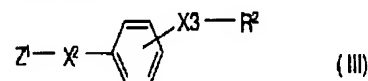
1)化合物(I)は、例えば式

【化 52】



[式中、各記号は前記と同意義を示す。]で表される化合物またはその塩(以下、化合物(II)と略記することもある)と、式

【化 53】



[式中、 Z^1 は脱離基を示し、他の各記号は前記と同意義を示す。]で表される化合物またはその塩(以下、化合物(III)と略記することもある)とを縮合反応に付すことにより製造することができる。

Z^1 で示される脱離基としては、例えばハロゲン原子(例えば塩素、臭素、ヨウ素等)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基(例えば、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ等)、 C_{6-10} アリールスルホニルオキシ基(例えばベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ等)等が用いられる。

なかでも、ハロゲン原子(好ましくは、臭素、ヨウ素等)等が好ましい。

【0070】

本反応は、エタノール等のアルコール系溶媒、あるいはアセトニトリル等のニトリル系溶媒中で行うことが好ましい。

反応温度は、用いる溶媒の種類により異なるが、好ましくは約 0 deg C ないし約 120 deg C 程

It can use method etc which concretely, is stated in protective groups inorganic Synthesis (0039 - 7881, SYNTBF)(protective groups in Organic Synthesis ; John Wiley & Sons, INC.).

As for example deprotection reaction , it can use method etc which is treated with for example acid , base , reduction and ultraviolet light , hydrazine , phenylhydrazine , N- methyl sodium dithiocarbamate , tetra butyl ammonium fluoride , palladium acetate etc.

【0069】

1) As for compound (I) , for example system

[Chemical Formula 52]

compound or its salt which is displayed with [In Formula, each signal shows same meaning as description above.] (Below, compound (II) with there are also times when you briefly describe.) with, formula

[Chemical Formula 53]

compound or its salt (Below, compound (III)) with there are also times when you briefly describe.) which is displayed with [In Formula, $\text{Z}^{\text{sup>1<sup>}}$ shows leaving group , other each signal showssame meaning as description above.] it attaches on condensation reaction and it can produce due to especially.

for example halogen atom (for example chlorine , bromine , iodine etc), $\text{C}^{\text{sub>1-6<sub>}}\text{alkyl sulfonyloxy}$ group which halogenation is possible to be done (for example methane sulfonyloxy , ethane sulfonyloxy , trifluoromethane sulfonyloxy etc), it can use $\text{C}^{\text{sub>6-10<sub>}}\text{aryl sulfonyloxy}$ group (for example benzene sulfonyloxy , p-toluene sulfonyloxy etc) etc as leaving group which is shown with $\text{Z}^{\text{sup>1<sup>}}$.

halogen atom (preferably , bromine , iodine etc) etc is desirable even among them.

【0070】

As for this reaction , ethanol or other alcoholic solvent , or doing in acetonitrile or other nitrile solvent is desirable.

As for reaction temperature , different , is preferably approximately 0 deg C or approximately 120 deg C extent with

度である。

反応時間は、反応温度により異なるが、好ましくは約 1 時間ないし約 24 時間である。

本反応は、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン等の塩基の存在下に行うことが好ましい。

該塩基の使用量は、好ましくは、化合物(III)に対して、約 1 当量ないし約 3 当量である。

さらに、必要に応じて、反応の促進を目的として、化合物(III)に対して触媒量のヨウ化化合物(例えばヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム等)、あるいは 4-ジメチルアミノピリジン等を用いてもよい。

【0071】

化合物(III)は、自体公知の方法あるいはそれに準じた方法により製造することができる。

化合物(II)のうち、 X^1 が CO である化合物は、自体公知の方法、例えば特開平 10-107257 に記載の方法あるいはそれに準じた方法により製造することができる。

また、化合物(II)のうち、 X^1 が CO 以外の化合物は、例えば以下に述べる合成法により製造することができる。

【0072】

1-1) 化合物(II)のうち、 X^1 が O である化合物(以下、化合物(IIa)と略記することもある)は、例えば以下の反応式 1-1 により製造することができる。

すなわち、

工程(aa): 式(IVa)で表される化合物(以下、化合物(IVa)と略記することもある)と式(Va)で表される化合物(以下、化合物(Va)と略記することもある)との縮合反応、および

工程(ab): 式(VIa)で表される化合物(以下、化合物(VIa)と略記することもある)の脱保護反応を、順次行うことにより、化合物(IIa)を製造することができる。

反応式 1-1

【化 54】

types of solvent which is used.

As for reaction time, different, is preferably approximately 1 hour or approximately 24 hours with reaction temperature.

As for this reaction, it is desirable to do under existing of for example sodium carbonate, potassium carbonate, triethylamine or other base.

amount used of said base is approximately 1 equivalent or approximately 3 equivalent vis-a-vis preferably, compound (III).

Furthermore, iodide compound of catalyst amount (for example sodium iodide, potassium iodide etc), or making use of 4-dimethylamino pyridine etc with promotion of according to need, reaction as objective, vis-a-vis compound (III) it is good.

【0071】

It can produce compound (III), itself known method or with method which corresponds to that.

Among compound (II), it can produce compound where $X^{sup>1</sup>}$ is the CO, method which is stated in itself known method, for example Japan Unexamined Patent Publication Hei 10-107257 or with method which corresponds to that.

In addition, among compound (II), $X^{sup>1</sup>}$ can produce compound other than CO, with synthetic method which is expressed below for example.

【0072】

1-1) among compound (II), it can produce compound (Below, compound (IIa) with there are also times when you briefly describe.) where $X^{sup>1</sup>}$ is O, with reaction scheme 1-1 below for example.

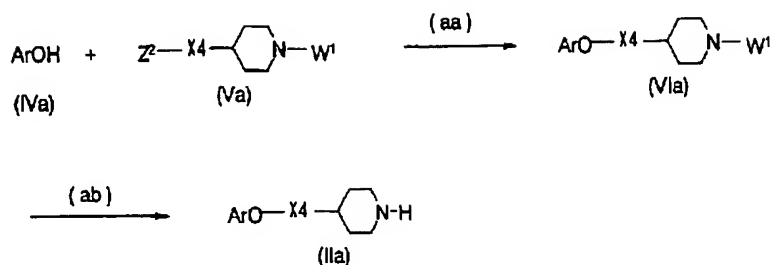
namely,

step (aa): compound which is displayed with type (IVa) (Below, compound (IVa) with there are also times when you briefly describe.) with compound which is displayed with type (Va) (Below, compound (Va) with there are also times when you briefly describe.) with condensation reaction, and

compound (IIa) can be produced by sequential doing deprotection reaction of compound (Below, compound (VIa) with there are also times when you briefly describe.) which is displayed with step (ab): Formula (VIa).

reaction scheme 1-1

【Chemical Formula 54】



[式中、 Z^2 は脱離基を、 W^1 はアミノ基の保護基を、その他の記号は前記と同意義を示す。]

[0073]

工程(aa)において、化合物(IVa)と化合物(Va)との縮合反応により、化合物(VIa)を製造することができる。

W^1 で示されるアミノ基の保護基としては、ペプチド化学の分野において一般的に用いられているアミノ基の保護基が挙げられる。

このような保護基としては、例えば前記 R^2 で示される「置換基を有してもよい炭化水素基」や「アシル基」を用いることができる。

具体的には、例えばホルミル基、置換基を有してもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基(例えば、アセチル、エチルカルボニル等)、ベンゾイル基、 C_{1-6} アルキル-オキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*t*-ブトキシカルボニル等)、 C_{6-14} アリールオキシカルボニル基(例えば、フェノキシカルボニル等)、 C_{7-15} アラルキルオキシカルボニル基(例えば、ベンジルオキシカルボニル、フルオレニルオキシカルボニル等)等のアシル基;あるいはトリチル、フタロイル等の炭化水素基等が用いられる。

なかでも、*t*-ブトキシカルボニル基等が好ましい。

前記「置換基を有してもよい炭化水素基」における「置換基」としては、例えばハロゲン(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、 C_{1-6} アルキル-カルボニル(例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニル等)、ニトロ等が挙げられる。

置換基の数は、1 ないし 3 個程度が好ましい。

Z^2 で示される脱離基としては、前記 Z^1 として例示した脱離基が用いられる。

[In Formula, as for $Z^{2/}$ leaving group, as for $W^{1/}$ protecting group of amino group, as for other signal same meaning as description above is shown.]

[0073]

In step (aa), compound (IVa) with compound (Va) with condensation reaction, compound (VIa) can be produced.

As protecting group of amino group which is shown with $W^{1/}$, you can list protecting group of amino group which is used generally in field of the peptide chemistry.

It is shown with for example aforementioned $R^{2/}$, as protecting group a this way, "optionally substituted hydrocarbon group" and "acyl group" can be used.

Concretely, for example formyl group, optionally substituted $C_{1-6/}$ alkyl -carbonyl group (for example acetyl, ethyl carbonyl etc), benzoyl group, $C_{1-6/}$ alkyl -oxycarbonyl group (for example methoxycarbonyl, ethoxy carbonyl, *t*-butoxycarbonyl etc), $C_{6-14/}$ aryloxy carbonyl group (for example phenoxy carbonyl etc), it can use the $C_{7-15/}$ aralkyloxy -carbonyl group (for example benzyloxycarbonyl, fluorenyl oxycarbonyl etc) or other acyl group; or trityl, phthaloyl or other hydrocarbon group etc.

t-butoxycarbonyl group etc is desirable even among them.

In aforementioned "optionally substituted hydrocarbon group", for example halogen (for example fluorine, chlorine, bromine, iodine etc), $C_{1-6/}$ alkyl -carbonyl (for example methyl carbonyl, ethyl carbonyl, butyl carbonyl etc), you can list the nitro etc "substituent" as.

As for number of substituents, 1 through 3 extent is desirable.

As leaving group which is shown with $Z^{2/}$, it can use leaving group which is illustrated as aforementioned $Z^{1/}$.

なかでも、ハロゲン原子(好ましくは、臭素、ヨウ素等)等が好ましい。

縮合反応は、例えば化合物(II)と化合物(III)との縮合反応と同様に行うことができる。

本反応は、例えば N,N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、例えば炭酸カリウム、水素化ナトリウム等の塩基の存在下に行うことができる。

該塩基の使用量は、好ましくは、化合物(Va)に対して、約 1 当量ないし約 3 当量である。

化合物(Va)は、自体公知の方法あるいはそれに準じた方法により製造することができる。

化合物(Va)は、例えばジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (J. Med. Chem.) ,40, 1779-1788 (1997)、あるいは特開昭 58-208289 等に記載の方法あるいはそれに準じた方法により製造することができる。

【0074】

工程(ab)において、化合物(VIa)を脱保護反応に付し、W' を除去することにより、化合物(IIa)を製造することができる。

脱保護反応は、例えばペプチド化学の分野で一般的に用いられている方法にしたがって行なうことができる。

脱保護反応は、例えば化合物(VIa)を、鉱酸(例えば塩酸、硫酸、臭化水素酸、ヨウ素酸、過ヨウ素酸等)等の酸、または、アルカリ金属水酸化物(例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム)等の塩基の水溶液中、好ましくは約 20 deg C ないし約 140 deg C に保持することによって行われる。

該酸または塩基の使用量は、化合物(VIa)に対して、通常約 1 ないし約 100 当量、好ましくは約 1 ないし約 40 当量である。

酸または塩基の強さとしては、通常約 0.1 規定ないし約 18 規定、好ましくは約 1 規定ないし約 12 規定である。

反応時間は、反応温度にもよるが、通常約 1 時間ないし約 48 時間、好ましくは約 2 時間ないし約 24 時間である。また、脱保護反応は、パラジウム、パラジウム—炭素、ラネー—ニッケル、ラネー—コバルト、酸化白金等の触媒の存在下、例えばエタノール等のアルコール系溶媒や酢酸等の溶媒中で、常圧あるいは必要に応じて加圧下

halogen atom (preferably , bromine , iodine etc) etc is desirable even among them.

To do for example compound (II) with compound (III) with in same way as condensation reaction it is possible condensation reaction .

To do in for example N, N- dimethylformamide or other solvent and under existing of for example potassium carbonate , sodium hydride or other base it is possible the this reaction .

amount used of said base is approximately 1 equivalent or approximately 3 equivalent vis-a-vis preferably , compound (Va) .

It can produce compound (Va) , itself known method or with method which corresponds to that.

It can produce compound (Va) , for example Journal of Medicinal Chemistry (Journal of Medicinal Chemistry (0022 - 2623, JMC MAR)), 40, 1779 - 1788 (1997), or the method which is stated in Japan Unexamined Patent Publication Showa 58-208289 etc or with method which corresponds to that.

【0074】

In step (ab) , compound (VIa) it attaches on deprotection reaction , it can produce compound (IIa) by removing W¹ .

Following to method which is used generally with field of the for example peptide chemistry , to do it is possible deprotection reaction .

deprotection reaction , mineral acid (for example hydrochloric acid , sulfuric acid , hydrobromic acid , iodic acid , periodic acid etc) or other acid , or in aqueous solution of alkali metal hydroxide (for example sodium hydroxide , potassium hydroxide , lithium hydroxide) or other base , is done for example compound (VIa) , by fact that you keep in preferably approximately 20 deg C or approximately 140 deg C.

amount used of said acid or base usually approximately 1 or approximately 100 equivalent , preferably approximately 1 or is approximately 40 equivalent vis-a-vis compound (VIa) .

As strength of acid or base , usually they are approximately 0.1 rule or approximately 18 rule , preferably approximately 1 normal or approximately 12 rule .

reaction time depends on also reaction temperature , but usually approximately 1 hour or approximately 48 hours, they are preferably approximately 2 hours or approximately 24 hours and, deprotection reaction , under existing of palladium , palladium *carbon , Raney *nickel , Raney *cobalt , platinum oxide or other catalyst , in for example ethanol or other alcoholic solvent and acetic acid or other

に接触還元反応に付すことによっても行われる。

また、W¹ が t-ブトキシカルボニル基の場合、脱保護反応は、例えば2,6-ルチジンまたはトリエチルアミンのような芳香族または三級アミンの存在下、例えばトリメチルシリル-トリフルオロメタンスルホネート、トリエチルシリル-トリフルオロメタンスルホネートまたは t-ブチルジメチルシリル-トリフルオロメタンスルホネート等のトリアルキルシリルトリフルオロメタンスルホネート誘導体を用いて行なうこともできる。

本反応は、例えばジクロロメタン等の非極性溶媒や、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、N,N-ジメチルホルムアミド等の極性非プロトン性溶媒中で行うことが好ましい。

反応温度は、好ましくは約-20 deg C から室温までである。

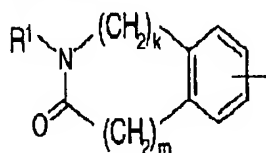
脱保護反応は、特に好ましくはジクロロメタン中、約 0 deg C からほぼ室温で、トリメチルシリル-トリフルオロメタンスルホネートと 2,6-ルチジンを用いて行われる。

[0075]

工程(aa)の原料化合物(IVa)は、自体公知の方法あるいはそれに準じた方法により製造することができる。

また、原料化合物(IVa)のうち、Ar が

[化 55]



[式中、各記号は前記と同意義を示す]である化合物(以下、化合物(IVA)と略記することもある)は、例えば以下の反応式1—2により製造することができる。

すなわち、

工程(ac): 式(VIIA)で表される化合物(以下、化合物(VIIA)と略記することもある)と式(Xa)で表される化合物(以下、化合物(Xa)と略記することもある)との縮合反応、および

工程(ad): 式(VIIIA)で表される化合物(以下、化合物(VIIIA)と略記することもある)の脱保護反応を、順次行うことにより、化合物(IVA)を製

solvent, attaches on catalytic reduction reaction under ambient pressure or according to need pressurizing and is done with also thing.

In addition, when W¹ is t-butoxycarbonyl group, deprotection reaction can also do underexisting of aromatic or tertiary amine like for example 2, 6-lutidine or triethylamine, making use of for example trimethylsilyl-trifluoromethane sulfonate, triethyl silyl-trifluoromethane sulfonate or t-butyl dimethyl silyl-trifluoromethane sulfonate or other trialkyl silyl trifluoromethane sulfonate derivative.

As for this reaction, for example dichloromethane or other nonpolar solvent and doing in for example tetrahydrofuran, diethyl ether, N, N-dimethylformamide or other polar aprotic solvent are desirable.

reaction temperature from preferably approximately - 20 deg C is to room temperature.

deprotection reaction, in particularly preferably dichloromethane, almost with room temperature, is done from approximately 0 deg C making use of trimethylsilyl-trifluoromethane sulfonate and 2 and 6-lutidine.

[0075]

It can produce starting material compound (IVa) of step (aa), itself known method or with the method which corresponds to that.

In addition, among starting material compound (IVa), Ar

[Chemical Formula 55]

It can produce compound (Below, compound (IVA) with there are also times when you briefly describe.) which is a [In Formula, each signal shows same meaning as description above], with reaction scheme 1- 2 below the for example.

namely,

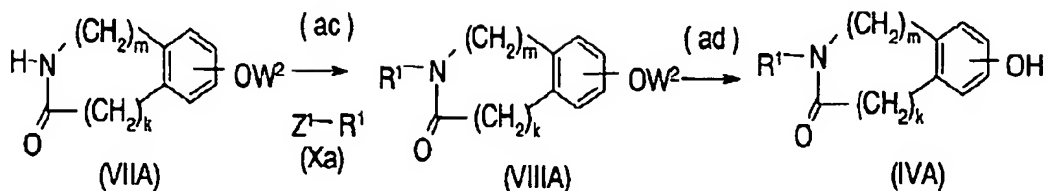
step (ac): compound which is displayed with type (VIIA) (Below, compound (VIIA) with there are also times when you briefly describe.) with compound which is displayed with type (Xa) (Below, compound (Xa) with there are also times when you briefly describe.) with condensation reaction, and

compound (IVA) can be produced step (ad): by sequential doing the deprotection reaction of compound (Below, compound (VIIIA) with there are also times when you

造することができる。

反応式 1-2

【化 56】



[式中、W²はフェノール性水酸基の保護基を、その他の記号は前記と同意義を示す]

【0076】

W² で示されるフェノール性水酸基の保護基としては、ペプチド化学の分野において一般的に用いられているフェノール性水酸基の保護基が挙げられる。

このような保護基としては、例えばプロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective groups in Organic Synthesis; John Wiley & Sons, INC.)に記載の保護基等が用いられる。

なかでもメチル基、ベンジル基等が好ましい。

化合物(VIIA)は、自体公知の方法あるいはそれに準じた方法により製造することができる。

化合物(VIIA)は、例えばジャーナル オブ ケミカル ソサイエティー (J. Chem. Soc. (C)), 183-188 (1969) あるいは USP4,080,449 等に記載の方法あるいはそれに準じた方法により製造することができる。

【0077】

工程(ac)において、化合物(VIIA)と化合物(Xa)との縮合反応により、化合物(VIII A)を製造することができる。

縮合反応は、例えば化合物(II)と化合物(III)との縮合反応と同様に行うことができる。

本反応は、好ましくは、エタノール等のアルコール系溶媒、あるいはアセトニトリル等のニトリル系溶媒等の溶媒中で、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン等の塩基の存在下に行われる。

本反応において、所望により、反応の促進を目

briefly describe.) which is displayed with type (VIII A).

reaction scheme 1- 2

[Chemical Formula 56]

[In Formula, as for W² protecting group of phenolic hydroxy group , as for the other signal same meaning as description above it shows]

【0076】

As protecting group of phenolic hydroxy group which is shown with W², you can list protecting group of phenolic hydroxy group which is used generally in field of the peptide chemistry .

It can use protecting group etc which is stated in for example protective groups inorganic Synthesis (0039 - 7881, SYNTBF) (protective groups in Organic Synthesis ; John Wiley & Sons, INC.) as the protecting group a this way.

methyl group , benzyl group etc is desirable even among them.

It can produce compound (VIIA) , itself known method or with method which corresponds to that.

It can produce Journal of the Chemical Society (JCSIA) (C) , 183 - 188 (1969) or method which is stated in United States Patent 4, 080, 449 etc or with method which corresponds to that. As for compound (VIIA) , for example journal of the [kemikarusosaietii]

【0077】

In step (ac) , compound (VIIA) with compound (Xa) with with condensation reaction , compound (VIII A) can be produced.

for example compound (II) with compound (III) with to do in same way as condensation reaction it is possible condensation reaction .

this reaction , in preferably , ethanol or other alcoholic solvent , or acetonitrile or other nitrile solvent or other solvent , is done under existing of the sodium carbonate , potassium carbonate , triethylamine or other base .

iodide compound of catalyst amount (for example sodium

的として、化合物(Xa)に対して触媒量のヨウ化化合物(例えばヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム等)あるいは4-ジメチルアミノピリジン等を用いてもよい。

【0078】

工程(ad)において、化合物(VIIIA)を脱保護反応に付し、W²を除去することにより、化合物(IVA)を製造することができる。

脱保護反応は、ペプチド化学の分野において一般的に用いられる脱保護反応にしたがって行うことができる。

例えば、W²がメチル基の場合、脱保護反応は、日本化学会誌(Bull. Chem. Soc. Jpn), 44, 1986 (1971)、テトラヘドロン(Tetrahedron), 42, 3259 (1986)等に記載の方法あるいはそれに準じた方法にしたがって行うことができる。

【0079】

1—2) 化合物(II)のうち、X¹がNR^{3a}である化合物(以下、化合物(IIb)と略記することもある)は、以下の反応式 2—1 により製造することができる。

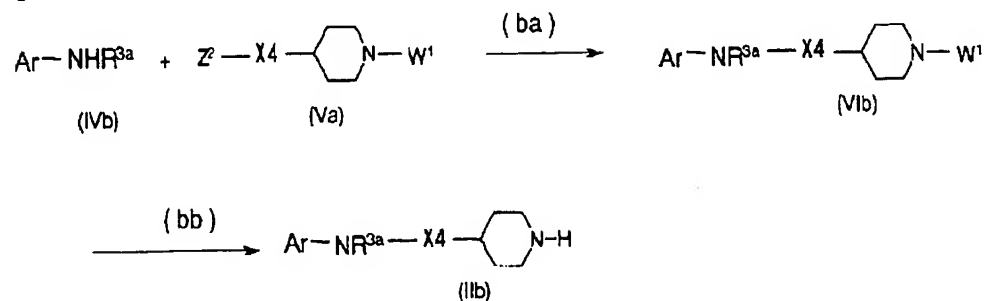
すなわち、

工程(ba): 式(IVb)で表される化合物(以下、化合物(IVb)と略記することもある)と化合物(Va)との縮合反応、および

工程(bb): 式(VIb)で表される化合物(以下、化合物(VIb)と略記することもある)の脱保護反応を、順次行うことにより、化合物(IIb)を製造することができる。

反応式 2-1

【化 57】



iodide, potassium iodide etc) or making use of 4-dimethylamino pyridine etc in this reaction, with desire, with promotion of reaction as objective, vis-a-vis compound (Xa) it is good.

【0078】

In step (ad), compound (VIIIA) it attaches on deprotection reaction, it can produce compound (IVA) by removing W².

deprotection reaction, following to deprotection reaction which is used generally, in the field of peptide chemistry it is possible to do.

When for example W² is methyl group, Journal of the Chemical Society of Japan (0369 - 4577, NKAKB8) (Bulletin of the Chemical Society of Japan (0009 - 2673, BCSJA)), 44 and 1986 (1971), the Tetrahedron (0040 - 4020, TETRAB) (Tetrahedron (0040 - 4020, TETRAB)), method which is stated in 42 and 3259 (1986) etc or following to method which corresponds to that, to do it is possible deprotection reaction.

【0079】

1 - 2) among compound (II), it can produce compound (Below, compound (IIb) with there are also times when you briefly describe.) where X¹ is NR^{3a}, with reaction scheme 2- 1 below.

namely,

step (ba): compound which is displayed with type (IVb) (Below, compound (IVb) with there are also times when you briefly describe.) with compound (Va) with condensation reaction, and

compound (IIb) can be produced step (bb): by sequential doing the deprotection reaction of compound (Below, compound (VIb) with there are also times when you briefly describe.) which is displayed with type (VIb).

reaction scheme 2- 1

[Chemical Formula 57]

[式中、各記号は前記と同意義を示す]

工程(ba)において、化合物(IVb)と化合物(Va)との縮合反応により、化合物(VIb)を製造することができる。

縮合反応は、例えば化合物(II)と化合物(III)との縮合反応と同様にして行うことができる。

本反応は、例えば N,N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、炭酸カリウム、水素化ナトリウム等塩基の存在下に行うことができる。

該塩基の使用量は、好ましくは、化合物(Va)に対して、約 1 当量ないし約 3 当量である。

【0080】

工程(bb)において、化合物(VIb)を脱保護反応に付し、W¹を除去することにより、化合物(IIb)を製造することができる。

本反応は、例えば化合物(VIa)の脱保護反応と同様にして行うことができる。

【0081】

また、工程(ba)の原料化合物(IVb)は、例えば以下の反応式 2—2 により製造することができる。

すなわち、

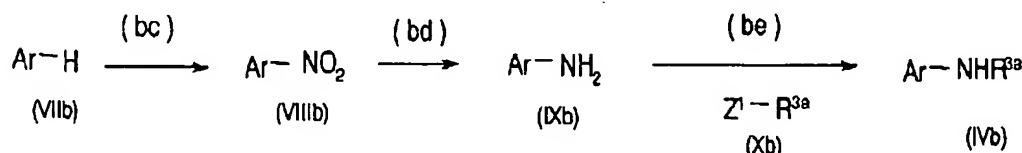
工程(bc):式(VIIb)で表される化合物(以下、化合物(VIIb)と略記することもある)のニトロ化反応、

工程(bd):式(VIIIb)で表される化合物(以下、化合物(VIIIb)と略記することもある)の還元反応、および

工程(be):式(IXb)で表される化合物(以下、化合物(IXb)と略記することもある)と式(Xb)で表される化合物(以下、化合物(Xb)と略記することもある)の縮合反応を、順次行うことにより、化合物(IVb)を製造することができる。

反応式 2-2

【化 58】



[In Formula, each signal shows same meaning as description above]

In step (ba), compound (IVb) with compound (Va) with with condensation reaction ,compound (VIb) can be produced.

To do for example compound (II) with compound (III) with in same way as condensation reaction it is possible condensation reaction .

In for example N, N- dimethylformamide or other solvent , it is possible this reaction , under existing of base such as potassium carbonate , sodium hydride to do.

amount used of said base is approximately 1 equivalent or approximately 3 equivalent vis-a-vis preferably , compound (Va).

【0080】

In step (bb), compound (VIb) it attaches on deprotection reaction , it can produce compound (IIb) by removing W^¹.

To do in same way as deprotection reaction of for example compound (VIa) it is possible the this reaction .

【0081】

In addition, it can produce starting material compound (IVb) of step (ba), with the reaction scheme 2- 2 below for example .

namely,

step (bc): nitration reaction , of compound (Below, compound (VIIb) with there are also times when you brieflydescribe.) which is displayed with thetype (VIIb)

reduction reaction , of compound (Below, compound (VIIIb) with there are also times when you brieflydescribe.) which is displayed with step (bd):Formula (VIIIb) and

compound (IVb) can be produced step (be): compound which isdisplayed with type (IXb) (Below, compound (IXb) with there are also times when you brieflydescribe.) with by sequential doing condensation reaction of the compound (Below, compound (Xb) with there are also times when you brieflydescribe.) which is displayed with type (Xb).

reaction scheme 2- 2

【Chemical Formula 58】

[式中、各記号は前記と同意義を示す]

工程(bc)において化合物(VIIb)をニトロ化することにより、化合物(VIIIb)を製造することができる。

本反応は、適当なニトロ化試薬(例えば、硝酸、硝酸一硫酸、ニトロニウムトリフルオロボレート等)を用いて、公知の方法(例えば、シンセシス(Synthesis),217-238 (1977),ケミストリー オブ ザ ニトロ アンド ニトロソグループス(Chemistry of the Nitro and Nitroso Groups),p.1-48 Wiley (1970) 等に記載の方法)あるいはそれに準じた方法にしたがって行うことができる。

ニトロ基は、反応可能な位置のいずれにも導入され得る。

[0082]

化合物(VIIb)は、自体公知の方法あるいはそれに準じた方法により製造することができる。

化合物(VIIb)は、

例えばジャーナル オブ ジ オーガニック ケミストリー(J. Org. Chem.), 34,2235(1969),ジャーナル オブ ジ オーガニック ケミストリー(J. Org. Chem.), 54,5574(1989),テトラヘドロン レターズ(Tetrahedron Lett.), 35,3023(1977),ブリティン オブ ザ ケミカル ソサイエティー オブ ジャパン(Bull. Chem. Soc. Jpn.), 56,2300(1983),インディアン ジャーナル オブ ケミストリー(Indian. J. Chem.), , 2,211 (1964),インディアン ジャーナル オブ ケミストリー(Indian. J. Chem.), 12,247 (1974),ブレティン オブ ザ ケミカル ソサイエティー オブ ジャパン(Bull. Chem. Soc., Jpn.), , 43, 1824 (1970),ケミカル ファマシューティカル ブレティン(Chem. Pharm. Bull.), 20, 1328 (1972),ケミカルファマシューティカル ブレティン(Chem.Pharm.Bull.), 27, 1982 (1979),ヘルベチカ ヒミカ アクタ(Helv. Chem. Acta), 46, 1696 (1963),シンセシス(Synthesis), 541 (1979),U.S. 3,682,962, , U.S. 3,911,126.,Ger. Offen. 2,314,392., Ger. 1,545,805, ジャーナル オブ ケミカル ソサイエティー(J. Chem. Soc.), 1381(1949),カナディアン ジャーナル オブ ケミストリー(Can. J. Chem.), 42,2904(1964),ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー(J. Org. Chem.), 28,3058(1963),ジャーナルオブ アメリカン ケミカル ソサイエティー(J. Am. Chem. Soc.), 76,3194(1954),87,1397(1965),88,4061(1966), 特開昭 49-41539 等に記載の方法あるいはそれに準じた方法にしたがって製造することができる。

[In Formula, each signal shows same meaning as description above]

compound (VIIb) can be produced by nitration doing compound (VIIb) in the step (bc).

known method (for example Synthesis (0039 - 7881, SYNTBF) (Synthesis (0039 - 7881, SYNTBF)), 217 - 238 (1977), chemistry of the nitro and nitroso groups (Chemistry of the Nitro and Nitroso groups), method which is stated in p.1- 48 Wiley (1970) etc) or following to method which corresponds to that making use of suitable nitration reagent (for example nitric acid , nitric acid *sulfuric acid , [nitoroniumutorifuruoroboreeto] etc), to do it is possible this reaction .

nitro group can be introduced by in each case of reactable position .

[0082]

It can produce compound (VIIb) , itself known method or with method which corresponds to that.

As for compound (VIIb) ,

for example journal of di organic chemistry (Journal of Organic Chemistry (0022 - 3263, JOCEAH)), 34 and 2235 (1969), journal of di organic chemistry (Journal of Organic Chemistry (0022 - 3263, JOCEAH)), 54 and 5574 (1989), Tetrahedron (0040 - 4020, TETRAB) letters (Tetrahedron Letters (0040 - 4039, TELEAY)),35 and 3023 (1977), [buritin] of the chemical [sosaitii] of Japan (Bulletin of the Chemical Society of Japan (0009 - 2673, BCSJA)), 56 and 2300 (1983), Indian journal of chemistry (Indian . J. Chem .), 2,211(1964), Indian journal of chemistry (Indian . J. Chem .), 12,247 (1974), bulletin of the chemical [sosaetii] of Japan (Bull. Chem . Soc., Jpn.), 43 and 1824 (1970), chemical [famashuutikaru] bulletin (Chemical & Pharmaceutical Bulletin (0009 - 2363, CPBTAL)), 20, 1328 (1972), [kemikarufamashuutikaru] bulletin (Chemical & Pharmaceutical Bulletin (0009 - 2363, CPBTAL)), 27 and 1982 (1979), to to jp11 * [chika] chimica Acta (Helv. Chem . Acta), 46and 1696 (1963), Synthesis (0039 - 7881, SYNTBF) (Synthesis (0039 - 7881, SYNTBF)), 541 (1979), U.S. 3, 682, 962, , U.S. 3, 911, 126., Ger. Offen. 2, 314, 392, , Ger. 1, 545, 805, Journal of the Chemical Society * (Journal of the Chemical Society (JCSIA)), 1381 (1949), Canadian journal of chemistry (Canadian Journal of Chemistry (0008 - 4042, CJCHAG)), 42 and 2904 (1964), journal of organic chemistry (Journal of Organic Chemistry (0022 - 3263, JOCEAH)), 28 and 3058 (1963), journal of American chemical [sosaetii] (Journal of the American Chemical Society (0002 - 7863, JACSAT)), 76 and 3194 (1954), 87 and 1397 (1965), 88, 4061 (1966), method which is stated in Japan Unexamined Patent Publication Shows 49, 41539 etc as

【0083】

工程(bd)において、化合物(VIIIb)の還元反応により、化合物(IXb)を製造することができる。

本反応は、公知の還元反応(例えば、遷移金属触媒を用いた接触還元反応、酸性溶媒中スズ等の金属を用いた還元反応等)により行うことができる。

本反応は、例えばオーガニック シンセシス(Organic Synthesis), Coll. Vol. 5, 829-833 (1973)、オーガニック シンセシス(Organic Synthesis), Coll. Vol. 1, 455 (1941)、ジャーナル オブ ジ アメリカン ケミカル ソサイエティー(J. Am. Chem. Soc.), 66, 1781 (1944)等に記載された方法あるいはそれに準じた方法にしたがって行うことができる。

【0084】

工程(be)において、化合物(IXb)と化合物(Xb)との縮合反応により、化合物(IVb)を製造することができる。

縮合反応は、例えば化合物(II)と化合物(III)との縮合反応と同様にして行うことができる。

さらに、化合物(IVb)は、化合物(IXb)を、例えば還元アルキル化反応(例えば、ジャーナル オブ ジ アメリカン ケミカル ソサイエティー(J. Am. Chem. Soc.), 87, 2767 (1965)、オーガニック シンセシス(Organic Synthesis), Coll. Vol. 4, 283-285 (1963)に記載の方法等)またはマイケル付加反応(例えば、ヘルベチカ ヒミカ アクタ(Helv. Chem. Acta), 43, 1898 (1960)、ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー(J. Org. Chem.), 39, 2044 (1974)、シンセシス(Synthesis), 5, 375 (1981)に記載の方法等)あるいはそれらに準じた反応に付すことによっても製造することができる。

【0085】

1-3) 原料化合物(II)のうち、 X^1 が $NR^{3a}CO$ である化合物(以下、化合物(IIc)と略記することもある)は、例えば以下の反応式3により製造することができる。

すなわち、

Japan Unexamined Patent Publication Showa 49-41539 etc or following to method which corresponds to that, it can produce.

【0083】

In step (bd), with reduction reaction of compound (VIIIb), compound (IXb) can be produced.

To do with reduction reaction (reduction reaction etc which uses tin or other metal in catalytic reduction reaction, acidity solvent which uses for example transition metal catalyst) of public knowledge it is possible this reaction.

for example organic Synthesis (0039 - 7881, SYNTBF) (Organic Synthesis), Collective Volume 5, 829-833 (1973), organic Synthesis (0039 - 7881, SYNTBF) (Organic Synthesis), Collective Volume 1, 455 (1941), the journal of di American chemical [society] (Journal of the American Chemical Society (0002 - 7863, JACSAT)), method which is stated in 66 and 1781 (1944) etc or following to method which corresponds to that, to do it is possible this reaction.

【0084】

In step (be), compound (IXb) with compound (Xb) with with condensation reaction, compound (IVb) can be produced.

To do for example compound (II) with compound (III) with in same way as condensation reaction it is possible condensation reaction.

Furthermore, compound (IVb), compound (IXb), for example reduction alkylation reaction (for example journal of di American *chemical [society] (Journal of the American Chemical Society (0002 - 7863, JACSAT)), 87 and 2767 (1965), organic Synthesis (0039 - 7881, SYNTBF) (Organic Synthesis), method etc which is stated in Collective Volume 4, 283-285 (1963) or Michael addition reaction (for example [herubechika] chimica Acta (Helv. Chem. Acta), 43 and 1898 (1960), journal of organic chemistry (Journal of Organic Chemistry (0022 - 3263, JOCEAH)), 39 and 2044 (1974), Synthesis (0039 - 7881, SYNTBF) (Synthesis (0039 - 7881, SYNTBF)), method etc which is stated in 5, 375 (1981) or attaches on reaction which corresponds to those and can produce even with thing.

【0085】

1 - 3) among starting material compound (II), it can produce compound (Below, compound (IIc) with there are also times when you briefly describe.) where X^{1} is $NR^{3a}CO$, with reaction scheme 3 below for example.

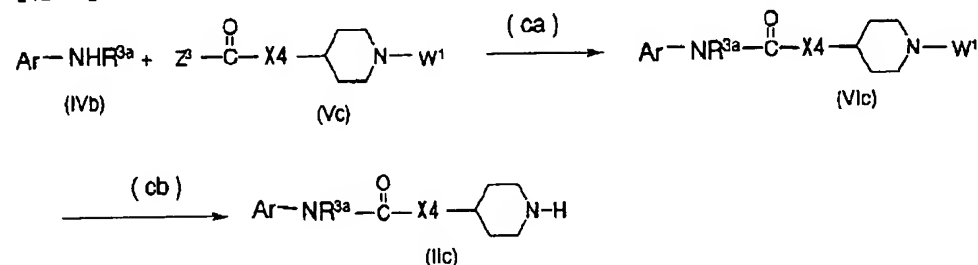
namely,

工程(ca): 化合物(IVb)と式(Vc)で表される化合物(以下、化合物(Vc)と略記することもある)のアミド化反応、

工程(cb): 式(VIc)で表される化合物(以下、化合物(VIc)と略記することもある)の脱保護反応を、順次行うことにより、化合物(IIc)を製造することができる。

反応式 3

【化 59】



[式中、Z³ は脱離基を、その他の記号は前記と同意義を示す]

工程(ca)において、化合物(IVb)と化合物(Vc)のアミド化反応により、化合物(VIc)を製造することができる。

Z³ で示される脱離基としては、例えばハロゲン原子(例えば塩素、臭素、ヨウ素等)、C₁₋₆ アルキルオキシ基(例えば、メキシ、エトキシ等)、C₇₋₁₅ アラルキルオキシ基(例えば、ベンジルオキシ等)、ニトロ基で置換されていてもよい C₆₋₁₀ アリールオキシ基(例えばフェノキシ、p-ニトロフェノキシ等)、ヒドロキシル基等が用いられる。

なかでも、例えばハロゲン原子(好ましくは、塩素等)、ヒドロキシル基等が好ましい。

【0086】

化合物(IVb)と化合物(Vc)のアミド化反応は、適当な縮合剤や塩基を用いて行うことができる。

例えば、Z³ がヒドロキシル基である場合、アミド化反応は、例えばペプチド化学の分野で一般的に用いられる縮合剤を用いて行われる。

該縮合剤は、好ましくは、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド等のカルボジイミド類;ジフェニルホスホリルアジド、シアノホスホン酸ジエチル等のホスホン酸類;1-1'-カルボニルビス-1H-イミ

step (ca): compound (IVb) with amidation reaction, of compound (Below, compound (Vc) with there are also times when you briefly describe.) which is displayed with type (Vc)

compound (IIc) can be produced step (cb): by sequential doing the deprotection reaction of compound (Below, compound (VIc) with there are also times when you briefly describe.) which is displayed with type (VIc).

reaction scheme 3

[Chemical Formula 59]

[In Formula, as for Z³ leaving group, as for other signal the same meaning as description above it shows]

In step (ca), compound (IVb) with with amidation reaction of compound (Vc), the compound (VIc) can be produced.

for example halogen atom (for example chlorine, bromine, iodine etc), C₁₋₆ alkyloxy group (for example methoxy, ethoxy etc), C₇₋₁₅ aralkyloxy group (for example benzyloxy etc), optionally substitutable C₆₋₁₀ aryloxy group (for example phenoxy, p-nitro phenoxy etc), it can use the hydroxyl group etc with nitro group as leaving group which is shown with Z³.

for example halogen atom (preferably, chlorine etc), hydroxyl group etc is desirable even among them.

[0086]

compound (IVb) with to do making use of suitable condensing agent and base it is possible amidation reaction of compound (Vc).

When for example Z³ is hydroxyl group, as for amidation reaction, it is done making use of condensing agent which is used generally with field of for example peptide chemistry.

said condensing agent preferably, dicyclohexyl carbodiimide, 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide or other carbodiimide; is diphenyl phosphoryl azide, cyanophosphonic acid diethyl or other phosphonic acids; 1-1'-carbonyl screw-1H-imidazole or other phosgene

ダゾール等のホスゲン等価体等である。

縮合剤の使用量は、化合物(IVb)1 ミリモルに対して通常約 1 当量ないし約 5 当量、好ましくは約 1 当量ないし約 1.5 当量である。

また、例えば、Z³ がハロゲン原子の場合、アミド化反応は、適当な塩基、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン等を用いて行われる。

該塩基の使用量は、化合物(IVb)に対して通常約 1 当量ないし約 10 当量、好ましくは約 1 当量ないし約 2 当量である。

【0087】

工程(cb)において、化合物(VIc)を脱保護反応に付し、W¹ を除去することにより、化合物(IIc)を製造することができる。

脱保護反応は、例えば化合物(VIa)の脱保護反応と同様に行うことができる。

【0088】

1—4) 原料化合物(II)のうち、X¹ が S、SO または SO₂ である化合物(以下、化合物(IId)と略記することもある)は、例えば以下の反応式 4-1 により製造することができる。

すなわち、

工程(da): 式(IVd)で表される化合物(以下、化合物(IVd)と略記することもある)と化合物(Va)との縮合反応、

工程(db): 式(VId)で表される化合物(以下、化合物(VId)と略記することもある)の必要に応じた酸化反応、および

工程(dc): 式(VIIId)で表される化合物(以下、化合物(VIIId)と略記することもある)の脱保護反応を、順次行うことによって、化合物(IIId)を製造することができる。

反応式 4-1

【化 60】

equivalent etc.

amount used of condensing agent usually is approximately 1 equivalent or approximately 5 equivalent, preferably approximately 1 equivalent or approximately 1.5 equivalent compound (IVb) vis-a-vis 1 millimole.

In addition, when for example Z³ is halogen atom, amidation reaction is done making use of suitable base, for example sodium carbonate, potassium carbonate, triethylamine etc.

amount used of said base usually is approximately 1 equivalent or approximately 10 equivalent, preferably approximately 1 equivalent or approximately 2 equivalent vis-a-vis compound (IVb).

【0087】

In step (cb), compound (VIc) it attaches on deprotection reaction, it can produce compound (IIc) by removing W¹.

To do in same way as deprotection reaction of for example compound (VIa) it is possible the deprotection reaction.

【0088】

1 - 4) among starting material compound (II), it can produce compound (Below, compound (IId) with there are also times when you briefly describe.) where X¹ is S, SO or SO₂, with reaction scheme 4- 1 below for example.

namely,

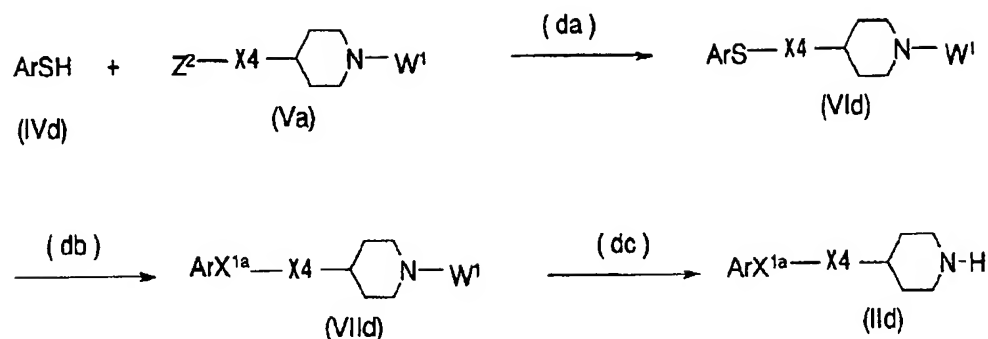
step (da): compound which is displayed with type (IVd) (Below, compound (IVd) with there are also times when you briefly describe.) with compound (Va) with condensation reaction,

step (db): oxidation reaction, to which compound (Below, compound (VId) with there are also times when you briefly describe.) which is displayed with type (VId) responds necessary and

step (dc): by fact that sequential it does deprotection reaction of the compound (Below, compound (VIIId) with there are also times when you briefly describe.) which is displayed with type (VIIId), compound (IIId) can be produced.

reaction scheme 4- 1

[Chemical Formula 60]



[式中、X^{1a}はS、SO または SO₂を示し、その他の記号は前記と同意義を示す]

工程(da)において、化合物(IVd)と化合物(Va)との縮合反応によって、化合物(VIId)を製造することができる。

縮合反応は、例えば化合物(II)と化合物(III)との縮合反応と同様にして行うことができる。

縮合反応は、例えば N,N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、炭酸カリウム、水素化ナトリウム等の塩基の存在下に行うことができる。

該塩基の使用量は、好ましくは、化合物(Va)に対して、約1当量ないし約3当量である。

[0089]

工程(db)において、化合物(VIId)を、必要に応じて酸化反応に付すことによって、化合物(IIId)を製造することができる。

酸化反応は、通常酸化剤を用いて行われる。

該酸化剤としては、スルフィドの酸化剤として用いられるものであればいずれでも用いることができるが、好ましくは、例えばメタクロロ過安息香酸、過酢酸、過酸化水素、アルカリ金属過ヨウ素酸塩等が用いられる。

なかでも、メタクロロ過安息香酸および過酸化水素等が好ましい。

該酸化剤の使用量は、SのSOへの酸化の場合、好ましくは、化合物(VIId)に対して、約1当量ないし約1.1当量である。

また、SのSO₂への酸化の場合、好ましくは、化合物(VIId)に対して、約2ないし約2.5当量である。

本反応は、好ましくは、例えばジクロロメタン、クロロホルム、酢酸、酢酸エチル等の溶媒中で行

[In Formula, X^{1a} shows S, SO or SO₂, other signal show same meaning as description above]

In step (da), compound (IVd) with compound (Va) with condensation reaction, compound (VIId) can be produced.

To do for example compound (II) with compound (III) with in same way as condensation reaction it is possible condensation reaction.

To do in for example N, N- dimethylformamide or other solvent and under existing of potassium carbonate, sodium hydride or other base it is possible the condensation reaction.

amount used of said base is approximately 1 equivalent or approximately 3 equivalent vis-a-vis preferably, compound (Va).

[0089]

In step (db), compound (VIId), it attaches on according to need oxidation reaction and withthing, can produce compound (IIId).

oxidation reaction is done making use of oxidant usually.

As said oxidant, if it is something which is used as oxidant of the sulfide, you can use whichever, but it can use preferably, for example perchlorobenzoic acid, peracetic acid, hydrogen peroxide, alkali metal periodate etc.

perchlorobenzoic acid and hydrogen peroxide etc are desirable even among them.

amount used of said oxidant, in case of oxidation to SO of the S, approximately 1 equivalent or is approximately 1.1 equivalent vis-a-vis preferably, compound (VIId).

In addition, in case of oxidation to SO₂ of S, approximately 2 or they are approximately 2.5 equivalent vis-a-vis the preferably, compound (VIId).

this reaction is done in preferably, for example dichloromethane, chloroform, acetic acid, ethylacetate or

われる。

【0090】

工程(dc)において、化合物(VIIId)を脱保護反応に付し、W¹を除去することにより、化合物(IIId)を製造することができる。

本反応は、例えば化合物(VIa)の脱保護反応と同様にして行うことができる。

【0091】

工程(da)の原料化合物(IVd)は、例えば以下の反応式 4-2 により製造することができる。

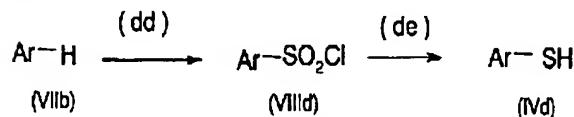
すなわち、

工程(dd):化合物(VIIb)のクロソルホニル化反応、および

工程(de):式(VIIIId)で表される化合物(以下、化合物(VIIIId)と略記することもある)の還元反応によって、化合物(IVd)を製造することができる。

反応式 4-2

【化 61】



[式中、各記号は前記と同意義を示す]

工程(dd)において、化合物(VIIb)をクロソルホニル化することで化合物(VIIIId)を製造することができる。

本反応は、例えばクロソルホン酸、スルフリルクロリド、二酸化硫黄-塩化銅等のクロソルホニル化試薬を用いて行われる。

なかでも、クロソルホン酸等が好ましい。

該クロソルホニル化試薬の使用量は、例えば約 1 当量ないし大過剰量である。

本反応は、無溶媒でも溶媒を用いても行うことができるが、無溶媒での反応が特に好ましい。

溶媒を用いる場合、溶媒としては、例えばジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、二硫化炭素等が好ましい。

反応温度は、好ましくは約-20 deg C ないし約 100 deg C である。

other solvent .

【0090】

In step (dc), compound (VIIId) it attaches on deprotection reaction , it can produce compound (IIId) by removing W¹.

To do in same way as deprotection reaction of for example compound (VIa) it is possible the this reaction .

【0091】

It can produce starting material compound (IVd) of step (da), with reaction scheme 4- 2 below the for example .

namely,

chloro sulfonylation reaction , of step (dd):compound (VIIb) and

With reduction reaction of compound (Below, compound (VIIIId) with there are also times when you briefly describe.) which is displayed with step (de):Formula (VIIIId), compound (IVd) can be produced.

reaction scheme 4- 2

[Chemical Formula 61]

[In Formula, each signal shows same meaning as description above]

In step (dd), compound (VIIIId) can be produced by fact that the chloro sulfonylation it does compound (VIIb).

this reaction is done making use of for example chlorosulfonic acid , sulfuryl chloride , sulfur dioxide -copper chloride or other chloro sulfonylation reagent .

chlorosulfonic acid etc is desirable even among them.

amount used of said chloro sulfonylation reagent is for example approximately 1 equivalent or the large excess .

Even with solventless making use of solvent to do it is possible the this reaction , but reaction with solventless especially is desirable.

When solvent is used, for example dichloromethane , 1, 2-dichloroethane , carbon disulfide etc is desirable as solvent .

reaction temperature is preferably approximately - 20 deg C or approximately 100 deg C.

また、クロロスルホニル基は、反応可能な位置のいずれにも導入される。

【0092】

工程(de)において、化合物(VIIIId)を還元反応に付すことによって化合物(IVd)を製造することができる。

本還元反応は、自体公知の方法、例えば亜鉛-酢酸、スズ-塩酸等の金属と酸の組み合わせを用いた還元反応;遷移金属触媒を用いた接触還元反応;水素化リチウムアルミニウム等の金属水素化物等を用いた還元反応等により行うことができる。

なかでも、亜鉛-酢酸を用いた還元反応が好ましい。

【0093】

1-5) 原料化合物(II)のうち、 X^1 が SO_2NR^{3a} である化合物(以下、化合物(IIe)と略記することもある)は、例えば以下の反応式 5 により製造することができる。

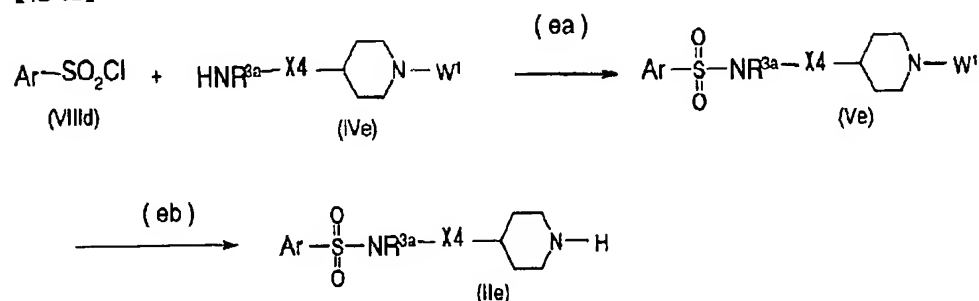
すなわち、

工程(ea):化合物(VIIIId)と式(IVe)で表される化合物(以下、化合物(IVe)と略記することもある)との縮合反応、および

工程(eb):式(Ve)で表される化合物(以下、化合物(Ve)と略記することもある)の脱保護反応を、順次行うことにより、化合物(IIe)を製造することができる。

反応式 5

【化 62】



[式中、各記号は前記と同意義を示す]

工程(ea)において、化合物(VIIIId)と化合物(IVe)との縮合反応によって、化合物(Ve)を製造する。

In addition, chloro sulfonyl group is introduced into in each case of reactable position .

[0092]

In step (de), compound (VIIIId) it attaches on reduction reaction and can produce compound (IVd) with thing.

To do with reduction reaction etc which uses itself known method, for example zinc *acetic acid, tin *hydrochloric acid or other metal and catalytic reduction reaction; lithium aluminum hydride or other metal hydrogenation product etc which uses reduction reaction; transition metal catalyst which uses combination of acid it is possible this reduction reaction.

reduction reaction which uses zinc *acetic acid is desirable even among them.

[0093]

1 - 5) among starting material compound (II), it can produce compound (Below, compound (IIe) with there are also times when you briefly describe.) where $X^{sup>1</sup>}$ is $SO_2NR^{sup>3a</sup>}$, with reaction scheme 5 below for example.

namely,

step (ea): compound (VIIIId) with compound which is displayed with type (IVe) (Below, compound (IVe) with there are also times when you briefly describe.) with condensation reaction, and

compound (IIe) can be produced step (eb): by sequential doing the deprotection reaction of compound (Below, compound (Ve) with there are also times when you briefly describe.) which is displayed with type (Ve).

reaction scheme 5

[Chemical Formula 62]

[In Formula, each signal shows same meaning as description above]

In step (ea), compound (VIIIId) with compound (IVe) with with condensation reaction, compound (Ve) can be produced.

ことができる。

縮合反応は、例えば化合物(IVb)と化合物(Vc)のアミド化反応と同様にして行うことができる。

化合物(IVe)は、自体公知の方法あるいはそれに準じた方法により製造することができる。

化合物(IVe)またはその塩は、例えばジャーナル オブジ メディシナル ケミストリー(J. Med. Chem.), 33,1880(1990)等に記載またはそれに準じた方法により製造することができる。

【0094】

工程(eb)において、化合物(Ve)を脱保護反応に付し、W¹を除去することにより、化合物(IIe)を製造することができる。

脱保護反応は、例えば化合物(VIa)の脱保護反応と同様にして行うことができる。

【0095】

1 - 6) 原料化合物(II)のうち、X¹がSO₂NHCONR^{3a}である化合物(以下、化合物(IIf)と略記することもある)は、例えば以下の反応式6により製造することができる。

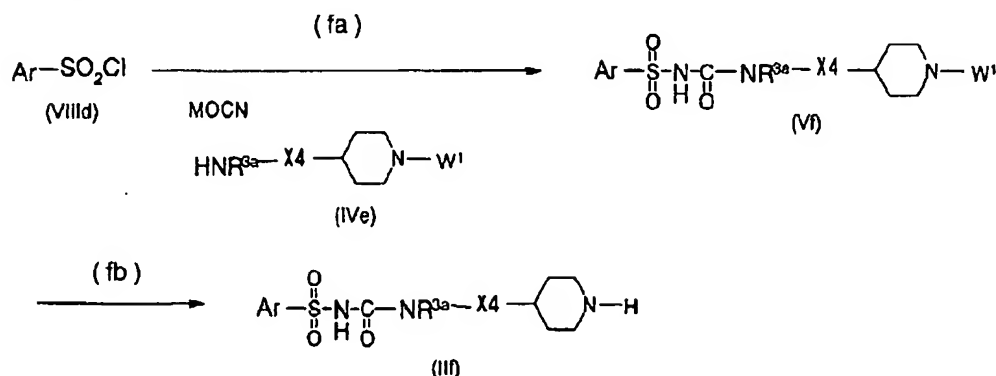
すなわち、

工程(fa):化合物(VIII d)と化合物(IVe)の縮合反応、および

工程(fb):式(Vf)で表される化合物(以下、化合物(Vf)と略記することもある)の脱保護反応を、順次行うことにより、化合物(II f)を製造することができる。

反応式 6

【化 63】



[式中、各記号は前記と同意義を示す]

To do for example compound (IVb) with in same way as amidation reaction of compound (Vc) it is possible condensation reaction .

It can produce compound (IVe), itself known method or with method which corresponds to that.

It can produce compound (IVe) or its salt, for example journal of di medicinal chemistry (Journal of Medicinal Chemistry (0022 - 2623, JMC MAR)), statement or with the method which corresponds to that in 33 and 1880 (1990) etc.

【0094】

In step (eb), compound (Ve) it attaches on deprotection reaction, it can produce compound (IIe) by removing W¹.

To do in same way as deprotection reaction of for example compound (VIa) it is possible the deprotection reaction .

【0095】

1 - 6) among starting material compound (II), it can produce compound (Below, compound (II f) with there are also times when you briefly describe.) where X¹ is SO₂NHCONR^{3a}, with reaction scheme 6 below for example .

namely,

step (fa): compound (VIII d) with condensation reaction, of compound (IVe) and

compound (II f) can be produced step (fb): by sequential doing the deprotection reaction of compound (Below, compound (Vf) with there are also times when you briefly describe.) which is displayed with type (Vf).

reaction scheme 6

[Chemical Formula 63]

[In Formula, each signal shows same meaning as description above.]

工程(fa)において、化合物(VIIIId)とアルカリ金属イソシアナ酸塩(MOCN;ここでMはアルカリ金属を示す。)とを反応させた後、さらに化合物(IVe)を反応させることによって、化合物(Vf)を製造することができる。

本反応は、例えば EP-A-759431、特開平7-118267 等に記載の方法またはそれに準じた方法にしたがって行うことができる。

化合物(VIIIId)とアルカリ金属イソシアナ酸塩との反応は、必要に応じて塩基の存在下で行われる。

ここで、アルカリ金属は、好ましくは、カリウム等である。

該塩基は、好ましくはピリジン、トリエチルアミン等である。

塩基の使用量は、好ましくは、化合物(VIIIId)に対して、約1当量ないし約5当量である。

本反応は、好ましくは、アセトニトリル等の溶媒中で行われる。

【0096】

工程(fb)において、化合物(Vf)を脱保護反応に付し、 W^1 を除去することにより、化合物(IIf)を製造することができる。

本反応は、例えば化合物(VIa)の脱保護反応と同様にして行うことができる。

【0097】

1-7) 原料化合物(II)のうち、 X^1 が $SO_2NHC(=NH)NR^{3a}$ である化合物(以下、化合物(IIg)と略記することもある)は、例えば以下の反応式7により製造することができる。

すなわち、

工程(ga):化合物(VIIIId)と式(IVg)で表される化合物(以下、化合物(IVg)と略記することもある)との縮合反応、および

工程(gb):式(Vg)で表される化合物(以下、化合物(Vg)と略記することもある)の脱保護反応を、順次行うことにより、化合物(IIg)を製造することができる。

反応式7

above]

In step (fa), compound (VIIIId) with alkali metal isocyanate salt (M shows alkali metal MOCN; here.) after reacting, furthermore compound (IVe) by fact that it reacts, compound (Vf) can be produced.

method which is stated in for example European Patent -A-759431, Japan Unexamined Patent Publication Hei 7-118267 etc or following to method which corresponds to that, to do it is possible this reaction .

compound (VIIIId) with reaction with alkali metal isocyanate salt is done under existing of according to need base .

Here, alkali metal is preferably , potassium etc.

said base is preferably pyridine , triethylamine etc.

amount used of base is approximately 1 equivalent or approximately 5 equivalent vis-a-vis preferably , compound (VIIIId).

this reaction is done in preferably , acetonitrile or other solvent .

【0096】

In step (fb), compound (Vf) it attaches on deprotection reaction, it can produce compound (IIf) by removing $W^{¹}$.

To do in same way as deprotection reaction of for example compound (VIa) it is possible the this reaction .

【0097】

1-7) among starting material compound (II), it can produce compound (Below, compound (IIg) with there are also times when you briefly describe.) where $X^{¹}$ is $SO_2NHC(=NH)NR^{^{3a}}$, with reaction scheme 7 below for example .

namely,

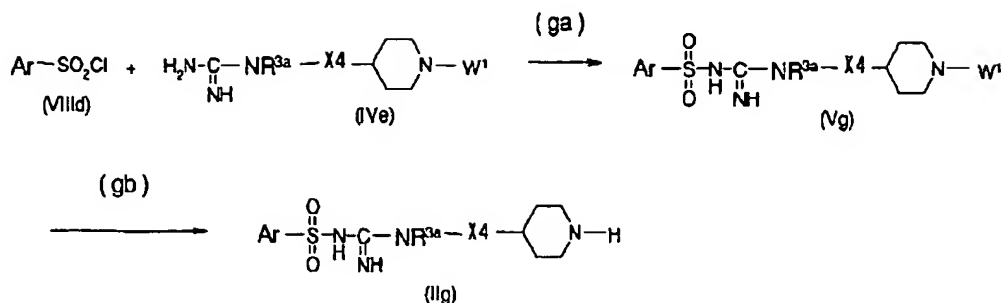
step (ga): compound (VIIIId) with compound which is displayed with type (IVg) (Below, compound (IVg) with there are also times when you briefly describe.) with condensation reaction, and

compound (IIg) can be produced step (gb): by sequential doing the deprotection reaction of compound (Below, compound (Vg) with there are also times when you briefly describe.) which is displayed with type (Vg).

reaction scheme 7

【化 64】

[Chemical Formula 64]



[式中、各記号は前記と同意義を示す]

[In Formula, each signal shows same meaning as description above]

【0041】

工程(ga)において、化合物(VIIId)と化合物(IVg)との縮合反応によって、化合物(Vg)を製造することができる。

【0041】

In step (ga), compound (VIIId) with compound (IVg) with with condensation reaction, compound (Vg) can be produced.

縮合反応は、例えば化合物(IVb)と化合物(Vc)のアミド化反応と同様にして行うことができる。

To do for example compound (IVb) with in same way as amidation reaction of compound (Vc) it is possible condensation reaction.

化合物(IVg)は、化合物(IVe)を用いて、自公知の方法またはそれに準じた方法により、製造することができる。

It can produce compound (IVg), with method which corresponds to that making use of compound (IVe), itself known method or.

化合物(IVg)は、例えば化合物(IVe)を、S-メチルイソチオウレアとの反応(例えば、ジャーナル オブ ジ オーガニック ケミストリー(J. Org. Chem.)13,924(1948)に記載の方法等)、シアナミドとの反応(例えば、ヘルベチカ ヒミカ アクタ(Helv.Chem. Acta), 29, 324 (1946)に記載の方法等)、および 1,3-ビス(t-ブトキシカルボニル)-2-メチル-2-チオプソイドウレア(1,3-Bis(tert-butoxycarbonyl)-2-methyl-2-thiopseudourea)との反応(例えば、テトラヘドロンレターズ(Tetrahedron Lett.), 33,6541-6542 (1992)、ジャーナル オブ ジ オーガニック ケミストリー(J. Org. Chem.), 52,1700-1703 (1987)に記載の方法等)等に付すことによって製造することができる。

compound (IVg), for example compound (IVe), reaction with S-methyl iso thiourea (for example journal of di organic chemistry (Journal of Organic Chemistry (0022 - 3263, JOCEAH)) method etc which is stated in 13,924 (1948)), reaction with cyanamide (for example [herubechika] chimica Acta (Helv.Chem. Acta), method etc which is stated in 29,324 (1946)), and 1 and 3 -screw (t-butoxycarbonyl) - 2 -methyl -2- thio pseudo urea (1 and 3 -Bis (t- butoxycarbonyl) - 2 -methyl-2- thiopseudourea) with attaches on thereaction (for example Tetrahedron (0040 - 4020, TETRAB) letters (Tetrahedron Letters (0040 - 4039, TELEAY)), 33 and 6541 - 6542 (1992), journal of di organic chemistry (Journal of Organic Chemistry (0022 - 3263, JOCEAH)), method etc which is stated in 52, 1700 - 1703 (1987)) and etc can produce with thing.

【0098】

工程(gb)において、化合物(Vg)を脱保護反応に付し、W¹を除去することにより、化合物(IIg)を製造することができる。

【0098】

In step (gb), compound (Vg) it attaches on deprotection reaction, it can produce compound (IIg) by removing W¹.

本反応は、例えば化合物(VIa)の脱保護反応と同様にして行うことができる。

To do in same way as deprotection reaction of for example compound (VIa) it is possible the this reaction.

【0099】

1—8) 原料化合物(II)のうち、 X^1 が $CR^{3a}R^{3b}$ である化合物(以下、化合物(IIh)と略記することもある)は、例えば以下の反応式 8 により製造することができる。

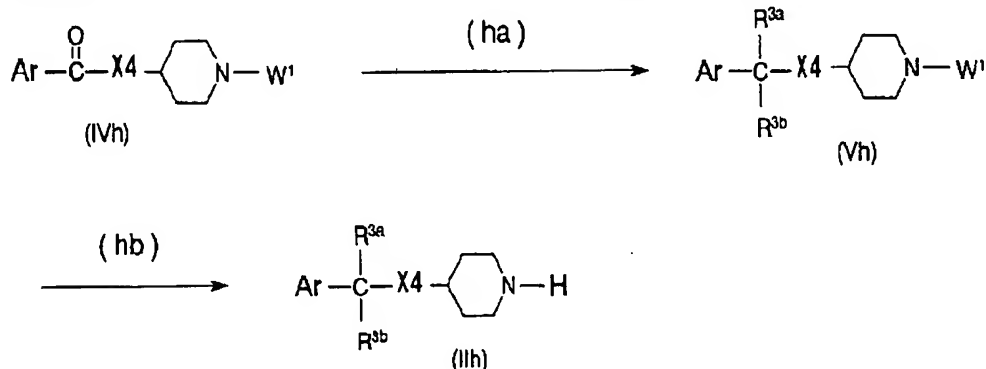
すなわち、

工程(ha): 式(IVh)で表される化合物(以下、化合物(IVh)と略記することもある)のカルボニル基の変換反応、および

工程(hb): 式(Vh)で表される化合物(以下、化合物(Vh)と略記することもある)の脱保護反応を、順次行うことにより、化合物(IIh)を製造することができる。

反応式 8

【化 65】



[式中、各記号は前記と同意義を示す]

【0100】

工程(ha)において、化合物(IVh)を適当な試薬と反応させることにより、カルボニル基を変換して、化合物(Vh)を製造することができる。

このような試薬としては、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム、トリエチルシラン等の還元剤;例えばアルキルリチウム、アルキルマグネシウムハライド等の有機金属試薬;例えばシアン化水素等の求核反応剤等が用いられる。

具体的には、カルボニル基の $-CH(OH)-$ や $-CH_2-$ への変換は、例えば水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム、トリエチルシラン等の還元剤を用いて、適当な還元条件(例えば、トリエチルシラン—トリフルオロ酢酸、

【0099】

1 - 8) among starting material compound (II), it can produce compound (Below, compound (IIh) with there are also times when you briefly describe.) where $X^{sup>1</sup>}$ is $CR^{sup>3a</sup>}R^{sup>3b</sup>}$, with reaction scheme 8 below for example .

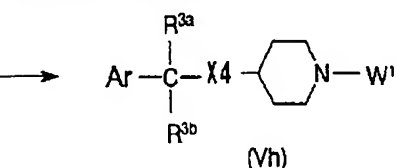
namely,

step (ha): conversion reaction, of carbonyl group of compound (Below, compound (IVh) with there are also times when you briefly describe.) which is displayed with type (IVh) and

compound (IIh) can be produced step (hb): by sequential doing the deprotection reaction of compound (Below, compound (Vh) with there are also times when you briefly describe.) which is displayed with type (Vh).

reaction scheme 8

[Chemical Formula 65]



[In Formula, each signal shows same meaning as description above]

【0100】

Converting carbonyl group in step (ha), compound (IVh) by reacting with suitable reagent, it can produce compound (Vh).

It can use for example sodium borohydride, lithium aluminum hydride, triethyl silane or other reductant; for example alkyl lithium, alkyl magnesium halide or other organometal reagent; for example hydrogen cyanide or other nucleophilic reaction agent etc as reagent a this way.

Concretely, carbonyl group to do under suitable reducing condition (Reduction etc which uses for example triethyl silane *trifluoroacetic acid, lithium aluminum hydride *aluminum chloride, zinc *hydrochloric acid or other combination) making use of the for example sodium

水素化リチウムアルミニウム—塩化アルミニウム、亜鉛—塩酸等の組み合わせを用いた還元等)下に行うことができる。

本反応は、例えばリダクション ウィズ コンプレックス メタル ヒドリドズ (Reduction with Complex Metal Hydrides) Interscience, New York (1956)、ケミカル ソサイエティー レビューズ (Chem. Soc. Rev.), 5, 23 (1976)、シンセシス (Synthesis), 633 (1974)、ジャーナル オブ ジ アメリカン ケミカル ソサイエティー (J. Am. Chem. Soc.) 91, 2967 (1969)、ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー (J. Org. Chem.), 29, 121 (1964)、オーガニック リアクションズ (Org. Reactions), 1, 155 (1942)、アンゲバンテ ヘミー (Angew. Chem.), 71, 726 (1956)、シンセシス (Synthesis), 633 (1974)、ジャーナル オブ ジ アメリカン ケミカル ソサイエティー (J. Am. Chem. Soc.), 80, 2896 (1958)、オーガニック リアクションズ (Org. Reactions), 4, 378 (1948)、ジャーナル オブ ジ アメリカン ケミカル ソサイエティー (J. Am. Chem. Soc.), 108, 3385 (1986)等に記載の方法あるいはそれに準じた方法等にしたがって行うことができる。

[0101]

また、カルボニル基の—CR^{3C}(OH)—(ここで R^{3C}は、C₁₋₆アルキル基を示す。)への変換は、例えばアルキルリチウム、アルキルマグネシウムハライド等の有機金属試薬を用いて、例えばグリニャール リアクションズ オブ ノンメタリック サブスタンスズ (Grignard Reactions of Nonmetallic Substances), Prentice-Hall: Englewood Cliffs, NJ, 1954, pp. 138-528、オルガノリチウム メソッズ (Organolithium Methods), Academic Press: New York, 1988, pp. 67-75 等に記載の方法あるいはそれに準じた方法等にしたがって行うことができる。

また、カルボニル基の変換は、アドバンスド オーガニック ケミストリー (Advanced Organic Chemistry), 5th ed. Wiley-Interscience: New York, 1992, pp. 879-981 等に記載の方法あるいはそれに準じた方法等によっても行うことができる。

化合物(IVh)は、自体公知の方法あるいはそれに準じた方法、例えば特開平 5—140149、特開平 6—206875、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (J. Med. Chem.), 37, 2292 (1994)等に記載の方法あるいはそれに準じた方法等にしたがって製造することができる。

borohydride, lithium aluminum hydride, triethyl silane or other reductant, it is possible conversion, -CH(OH) - and to -CH₂.*.

As for this reaction, for example reduction [uizu] complex metal [hidoridozu] (Reduction with complex metal Hydrides) Interscience, New York (1956), chemical [sosaietii] [rebyuuzu] (Chem. Soc. rev.), 5 and 23(1976), Synthesis (0039 - 7881, SYNTBF) (Synthesis (0039 - 7881, SYNTBF)), 633 (1974), journal of di American chemical [sosaietii] (Journal of the American Chemical Society (0002 - 7863, JACSAT)) 91 and 2967 (1969), journal of organic chemistry (Journal of Organic Chemistry (0022 - 3263, JOCEAH)), 29, 121(1964), organic [riakushonsu] * (Org. Reactions), 1, 155 (1942), to [angebante] [mii] (Angewandte Chemie), 71, 726 (1956), Synthesis (0039 - 7881, SYNTBF) (Synthesis (0039 - 7881, SYNTBF)), 633 (1974), journal of di American chemical [sosaietii] (Journal of the American Chemical Society (0002 - 7863, JACSAT)), 80 and 2896 (1958), organic reactions (Org. Reactions), 4, 378 (1948), the journal of di American chemical [sosaietii] (Journal of the American Chemical Society (0002 - 7863, JACSAT)), method which is stated in 108 and 3385 (1986) etc or following to method etc which corresponds to that, it is possible to do.

[0101]

In addition, carbonyl group -CR^{3C}(OH) - can convert to (R^{3C} shows C₁₋₆alkyl group here.), for example Grignard reactions of non metallic [sabusutansezu] (Grignard Reactions of Nonmetallic Substances), Prentice-Hall: Englewood Cliffs, NJ, 1954, pp. 138-528, organo lithium [mesozzu] (Organolithium Methods), method which is stated in Academic Press: New York, 1988, pp. 67-75 etc or following to method etc which corresponds to that making use of the for example alkyl lithium, alkyl magnesium halide or other organometal reagent, to do.

In addition, can convert carbonyl group, Advance Co. Ltd. (DB 69-073-8992) jp7 organic chemistry (Advanced organic Chemistry), method which is stated in 5th ed. Wiley-Interscience: New York, 1992, pp. 879-981 etc or to do even with method etc which corresponds to that.

As for compound (IVh), itself known method or method of corresponding to that. for example Japan Unexamined Patent Publication Hei 5*140149, Japan Unexamined Patent Publication Hei 6*206875, Journal of Medicinal Chemistry (Journal of Medicinal Chemistry (0022 - 2623, JCMAR)), method which is stated in 37 and 2292 (1994) etc or following to method etc which corresponds to that, it can produce.

工程(hb)において、化合物(Vh)を脱保護反応に付し、W¹を除去することにより、化合物(IIh)を製造することができる。

本反応は、例えば化合物(VIa)の脱保護反応と同様にして行うことができる。

【0102】

1—9) 原料化合物(II)のうち、X¹がC=CR^{3a}R^{3b}(式中の記号は前記と同意義を示す)である化合物(以下、化合物(IIi)と略記することもある)は、例えば以下の反応式9により製造することができる。

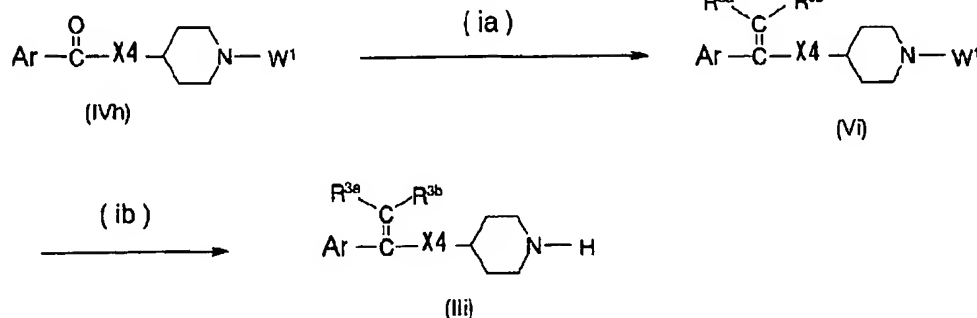
すなわち、

工程(ia):化合物(IVh)のカルボニル基の変換反応、および

工程(ib):式(Vi)で表される化合物(以下、化合物(Vi)と略記することもある)の脱保護反応を、順次行うことにより、化合物(IIi)を製造することができる。

反応式9

【化66】



[式中、各記号は前記と同意義を示す]

工程(ia)において、化合物(IVh)を適当な試薬と反応させることにより、カルボニル基を変換して、化合物(Vi)を製造することができる。

カルボニル基の変換反応としては、例えばウィティヒ(Wittig)反応、ホーナー—ワズワース—エモンズ(Horner-Wadsworth-Emmons)反応、ピーターソン(Peterson)オレフィン化反応、クネーベナーゲル(Knoevenagel)反応等が挙げられ、試薬としてはそれら反応に用いられる一般的な試薬が用いられる。

本反応は、例えば、アドバンスド オーガニック ケミストリー (Advanced Organic Chemistry), 5th

In step (hb), compound (Vh) it attaches on deprotection reaction, it can produce compound (IIh) by removing W¹.

To do in same way as deprotection reaction of for example compound (VIa) it is possible the this reaction.

【0102】

1 - 9) among starting material compound (II), it can produce compound (Below, compound (IIi) with there are also times when you briefly describe.) where X¹ is C=CR^{3a}R^{3b} (signal in Formula shows same meaning as description above.), with reaction scheme 9 below for example.

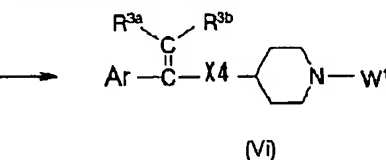
namely,

conversion reaction, of carbonyl group of step (ia): compound (IVh) and

compound (IIi) can be produced step (ib): by sequential doing the deprotection reaction of compound (Below, compound (Vi) with there are also times when you briefly describe.) which is displayed with type (Vi).

reaction scheme 9

[Chemical Formula 66]



[In Formula, each signal shows same meaning as description above]

Converting carbonyl group in step (ia), compound (IVh) by reacting with suitable reagent, it can produce compound (Vi).

As conversion reaction of carbonyl group, for example [uitihhi] (Wittig) reaction and Horner * [wazuwaasu] - you can list [emonzu] (Horner-Wadsworth-Emmons) reaction and Peterson (Peterson) olefin conversion reaction, [kneebenaageru] (Knoevenagel) reaction, etc as the reagent you can use general reagent which is used for those reactions.

for example Advance Co. Ltd. (DB 69-073-8992) jp7 organic chemistry (Advanced organic Chemistry), 5th ed.

ed. Wiley-Interscience: New York, 1992, pp. 879-981、オーガニック シンセシス(Organic Synthesis),coll. vol.5, 751 (1973)、オーガニック シンセシス(Organic Synthesis),coll. vol.5, 509 (1973)、シンセシス(Synthesis),384 (1984)、オーガニック リアクションズ(Org. Reactons),15, 204 (1967)等に記載の方法あるいはそれに準じた方法等にしたがって行うことができる。

工程(ib)において、化合物(Vi)を脱保護反応に付し、W¹を除去することにより、化合物(III)を製造することができる。

本反応は、例えば化合物(VIa)の脱保護反応と同様にして行うことができる。

[0103]

1—10) 原料化合物(II)のうち、X¹がC=N-R^{3a}である化合物(以下、化合物(IIj)と略記することもある)は、例えば以下の反応式 10により製造することができる。

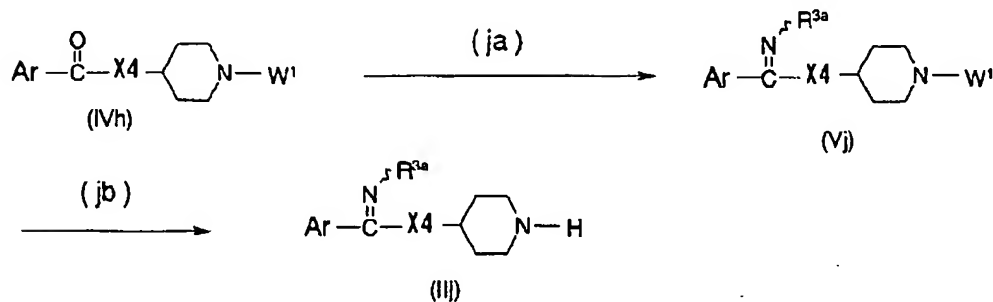
すなわち、

工程(ja):化合物(IVh)のカルボニル基の変換反応、および

工程(jb):式(Vj)で表される化合物(以下、化合物(Vj)と略称することもある)の脱保護反応を、順次行うことにより、化合物(III)を製造することができる。

反応式 10

[化 67]



[式中、各記号は前記と同意義を示す]

工程(ja)において、化合物(IVh)を適当な試薬と反応させることにより、カルボニル基を変換して、化合物(Vj)を製造することができる。

カルボニル基の変換反応に用いられる試薬としては、例えば、置換されていてもよいヒドラジンや置換されていてもよいヒドロキシルアミン等が

Wiley-Interscience: New York, 1992, pp. 879-981, organic Synthesis (0039 - 7881, SYNTBF) (Organic Synthesis), coll. vol.5, 751 (1973), organic Synthesis (0039 - 7881, SYNTBF) (Organic Synthesis),coll. vol.5, 509 (1973), Synthesis (0039 - 7881, SYNTBF) (Synthesis (0039 - 7881, SYNTBF)), 384 (1984), organic reactions (Org. Reactons), method which is stated in 15,204 (1967) etc or following to method etc which corresponds to that, to do it is possible this reaction .

In step (ib), compound (Vi) it attaches on deprotection reaction, it can produce compound (Iii) by removing W¹.

To do in same way as deprotection reaction of for example compound (VIa) it is possible the this reaction .

[0103]

1 - 10) among starting material compound (II), it can produce compound (Below, compound (IIj) with there are also times when you briefly describe.) where the X¹ is C=N-R^{3a}, with reaction scheme 10 below for example .

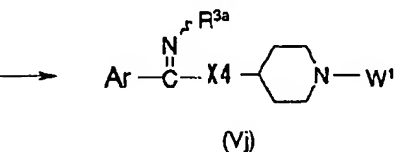
namely,

conversion reaction, of carbonyl group of step (ja):compound (IVh) and

compound (IIj) can be produced step (jb): by sequential doing the deprotection reaction of compound (Below, compound (Vj) with there are also times when it abbreviates.) which is displayed with type (Vj) .

reaction scheme 10

[Chemical Formula 67]



[In Formula, each signal shows same meaning as description above]

Converting carbonyl group in step (ja), compound (IVh) by reacting with suitable reagent, it can produce compound (Vj) .

You can list for example optionally substitutable hydrazine and optionally substitutable hydroxylamine etc as reagent which is used for conversion reaction of carbonyl group .

挙げられる。

ここで、「置換されていてもよいヒドラジン」や「置換されていてもよいヒドロキシルアミン」における置換基としては、例えば C_{1-6} アルキル基等が用いられる。

本反応は、例えば、アドバンスド オーガニック ケミストリー (Advanced Organic Chemistry), 5th ed. Wiley-Interscience: New York, 1992, pp. 904-907、オーガニック ファンクショナル グループ プレパレーションズ (Organic Functional Group Preparations), vol. III, Academic (1983)、ロッド ケミストリー オブ カーボン カンパウンドズ (Rodd's Chemistry of Carbon Compounds), vol. I, part C, Elsevier Publishing co. (1965) 等に記載の方法あるいはそれに準じた方法等にしたがって行うことができる。

工程(jb)において、化合物(Vj)を脱保護反応に付し、 W^1 を除去することにより、化合物(IIj)を製造することができる。

本反応は、例えば化合物(VIa)の脱保護反応と同様にして行うことができる。

【0104】

1—11) 原料化合物(II)のうち、 X^1 が CS である化合物(以下、化合物(IIk)と略記することもある)は、例えば以下の反応式 11 により製造することができる。

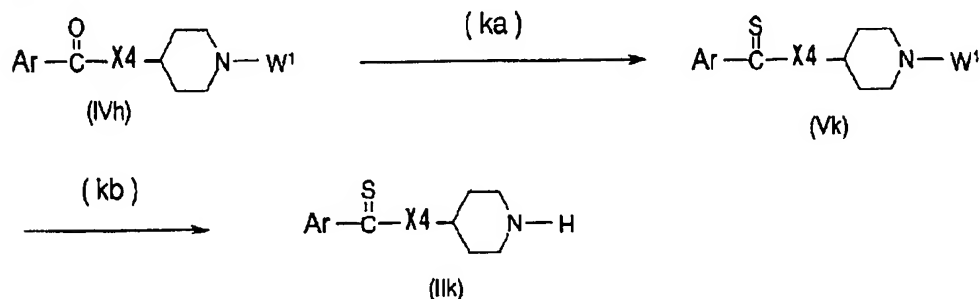
すなわち、

工程(ka): 化合物(IVh)のカルボニル基の変換反応、および

工程(kb): 式(Vk)で表される化合物(以下、化合物(Vk)と略記することもある)の脱保護反応を、順次行うことにより、化合物(IIk)を製造することができる。

反応式 11

【化 68】



which is used for conversion reaction of carbonyl group .

Here, "optionally substitutable hydrazine " and it can use for example C_{1-6} alkyl group etc as substituent in "optionally substitutable hydroxylamine ".

for example Advance Co. Ltd. (DB 69-073-8992) jp7 organic chemistry (Advanced organic Chemistry), 5 th ed. Wiley-Interscience: New York, 1992, pp. 904-907, Organic Functional Group Preparations (Organic Functional Group Preparations), vol. III, Academic (1983), rod chemistry of carbon [kanpaundozu] (Rodd's Chemistry of carbon compounds), the method which is stated in vol. I, part C, Elsevier Publishing co. (1965) etc or following to method etc which corresponds to that, to do it is possible this reaction .

In step (jb), compound (Vj) it attaches on deprotection reaction , it can produce compound (IIj) by removing $W^{>1}$.

To do in same way as deprotection reaction of for example compound (VIa) it is possible the this reaction .

[0104]

1 - 11) among starting material compound (II), it can produce compound (Below, compound (IIk) with there are also times when you briefly describe.) where the $X^{>1}$ is cs , with reaction scheme 11 below for example .

namely,

conversion reaction , of carbonyl group of step (ka): compound (IVh) and

compound (IIk) can be produced step (kb): by sequential doing the deprotection reaction of compound (Below, compound (Vk) with there are also times when you briefly describe.) which is displayed with type (Vk).

reaction scheme 11

[Chemical Formula 68]

[式中、各記号は前記と同意義を示す]

工程(ka)において、化合物(IVh)を適当な試薬と反応させることにより、カルボニル基をチオカルボニル基に変換して、化合物(Vk)を製造することができる。

カルボニル基のチオカルボニル基への変換に用いられる試薬としては、例えば硫化試薬等、好ましくは、ローソン(Lawesson)試薬、五硫化二リン、硫化水素—塩酸等が挙げられる。

本反応は、シンセシス(Synthesis), 7, 543 (1991)、ジャーナル オブ ジアメリカン ケミカル ソサイエティー(J. Am. Chem. Soc.), 106, 934 (1984)、ジャーナル オブ ジ アメリカン ケミカル ソサイエティー(J. Am. Chem. Soc.) 68, 769 (1946)等に記載の方法あるいはそれに準じた方法等で行うことができる。

工程(kb)において、化合物(Vk)を脱保護反応に付し、W¹を除去することにより、化合物(IIk)を製造することができる。

本反応は、例えば化合物(VIa)の脱保護反応と同様にして行うことができる。

【0105】

1—12) 原料化合物(II)のうち、X¹が CONR^{3a}である化合物(以下、化合物(IIm)と略記することもある)は、以下の反応式 12—1 により製造することができる。

すなわち、

工程(ma): 式(Vm)で表される化合物(以下、化合物(Vm)と略記することもある)と化合物(IVe)との縮合反応、および

工程(mb): 式(VIm)で表される化合物(以下、化合物(VIm)と略記することもある)の脱保護反応を、順次行うことにより、化合物(IIm)を製造することができる。

反応式 12-1

【化 69】

[In Formula, each signal shows same meaning as description above]

Converting carbonyl group to thiocarbonyl group in step (ka), compound (IVh) by reacting with suitable reagent, it can produce compound (Vk).

You can list, preferably, Lawson (Lawesson) reagent, diphosphorus pentasulfide, hydrogen sulfide *hydrochloric acid etc such as for example sulfide reagent as reagent which is used for conversion to thiocarbonyl group of carbonyl group.

Synthesis (0039 - 7881, SYNTBF) (Synthesis (0039 - 7881, SYNTBF)), 7,543 (1991), journal of the American chemical [society] (Journal of the American Chemical Society (0002 - 7863, JACSAT)), 106,934 (1984), journal of the American chemical [society] (Journal of the American Chemical Society (0002 - 7863, JACSAT)) method which is stated in 68,769 (1946) etc or to do with method etc which corresponds to that it is possible this reaction.

In step (kb), compound (Vk) it attaches on deprotection reaction, it can produce compound (IIk) by removing W¹.

To do in same way as deprotection reaction of for example compound (VIa) it is possible the this reaction.

【0105】

1 - 12) among starting material compound (II), it can produce compound (Below, compound (IIm) with there are also times when you briefly describe.) where the X¹ is CONR^{3a}, with reaction scheme 12*1 below.

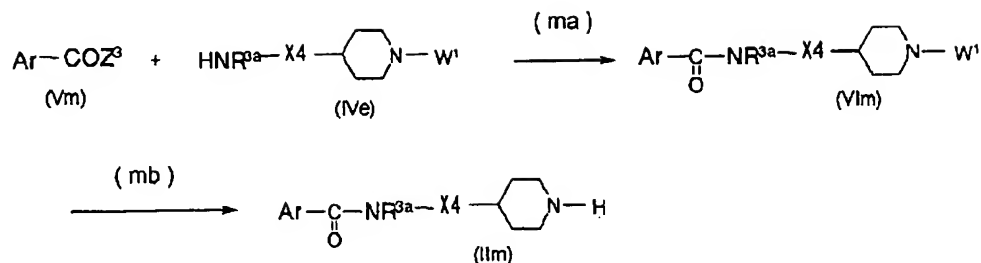
namely,

step (ma): compound which is displayed with type (Vm) (Below, compound (Vm) with there are also times when you briefly describe.) with compound (IVe) with condensation reaction, and

compound (IIm) can be produced step (mb): by sequential doing the deprotection reaction of compound (Below, compound (VIm) with there are also times when you briefly describe.) which is displayed with type (VIm).

reaction scheme 12-1

[Chemical Formula 69]



[式中、各記号は前記と同意義を示す]

工程(ma)において、化合物(Vm)と化合物(IVe)との縮合反応によって、化合物(VIIm)を製造することができる。

縮合反応は、例えば化合物(IVb)と化合物(Vc)のアミド化反応と同様にして行うことができる。

工程(mb)において、化合物(VIIm)を脱保護反応に付し、W¹を除去することにより、化合物(IIIm)を製造することができる。

本反応は、例えば化合物(VIa)の脱保護反応と同様にして行うことができる。

【0106】

工程(ma)の原料化合物(Vm)は、例えば以下の反応式 12-2 により製造することができる。

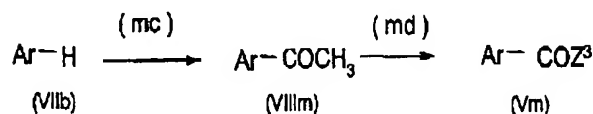
すなわち、

工程(mc):化合物(VIIb)のアセチル化反応、および

工程(md):式(VIIIIm)で表される化合物(以下、化合物(VIIIIm)と略記することもある)の酸化反応、および必要に応じた官能基変換を、順次行うことにより、化合物(Vm)を製造することができる。

反応式 12-2

【化 70】



[式中、各記号は前記と同意義を示す]

工程(mc)において、化合物(VIIb)をアセチル化することにより、化合物(VIIIIm)を製造することができる。

[In Formula, each signal shows same meaning as description above]

In step (ma), compound (Vm) with compound (IVe) with with condensation reaction, compound (VIIm) can be produced.

To do for example compound (IVb) with in same way as amidation reaction of compound (Vc) it is possible condensation reaction.

In step (mb), compound (VIIm) it attaches on deprotection reaction, it can produce compound (IIIm) by removing W¹.

To do in same way as deprotection reaction of for example compound (VIa) it is possible the this reaction.

【0106】

It can produce starting material compound (Vm) of step (ma), with reaction scheme 12-2 below the for example.

namely,

acetylation reaction, of step (mc): compound (VIIb) and

step (md): by oxidation reaction, of compound (Below, compound (VIIIIm) with there are also times when you briefly describe.) which is displayed with the type (VIIIIm) and compound (Vm) can be produced functional group conversion which responds necessary, sequential doing.

reaction scheme 12-2

[Chemical Formula 70]

[In Formula, each signal shows same meaning as description above]

compound (VIIIIm) can be produced in step (mc), by acetylation doing the compound (VIIb).

本反応は、一般的なフリーデル・クラフツ (Friedel-Crafts) 反応の条件によって行うことができる。

アセチル化は、例えば塩化アセチルや無水酢酸等を用いて行われる。

本反応は、例えば特開平 5—140149、特開平 6—206875、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (J. Med. Chem.), 37, 2292 (1994) 等に記載の方法あるいはそれに準じた方法等にしたがって行われる。

また、アセチル基は、反応可能な位置のいずれにも導入される。

【0107】

工程(md)において、化合物(VIII_m)を酸化することにより、化合物(V_m)、特に Z³ がヒドロキシル基である化合物を製造することができる。

本反応は、通常酸化剤を用いて行われる。

該酸化剤としては、例えば次亜塩素酸塩、次亜臭素酸塩、あるいは適当な塩基(例えば、水酸化ナトリウム等)の共存下でのハロゲン単体(例えば、臭素、ヨウ素等)等が挙げられる。

本反応は、例えばオーガニック シンセシス(Org. Synthesis), Coll. Vol. 2, 428 (1943)、ジャーナル オブ ジ アメリカン ケミカル ソサイエティー (J. Am. Chem. Soc.), 66, 894 (1944) 等に記載の方法あるいはそれに準じた方法にしたがって行うことができる。

また、必要に応じて、Z³ がヒドロキシル基である化合物(V_m)のヒドロキシル基を官能基変換することにより、Z³ がハロゲン原子(例えば塩素、臭素、ヨウ素等)、C₁₋₆ アルコキシ基(例えば、メキシ、エトキシ等)、C₇₋₁₆ アラルキルオキシ基(例えば、ベンジルオキシ等)、またはニトロで置換されていてよい C₆₋₁₀ アリールオキシ基(例えばフェノキシ、p-ニトロフェノキシ等)である化合物(V_m)を製造することができる。

官能基変換は、例えばアドバンスド オーガニック ケミストリー (Advanced Organic Chemistry), 5th ed. Wiley-Interscience: New York, 1992, pp. 393-396, 437-438、コンプリヘンシブ オーガニック トランスフォーメーションズ (Comprehensive Organic Transformations), VCH Publishers Inc. (1989) 等に記載の方法あるいはそれに準じた方法にしたがって行うことができる。

【0108】

To do with condition of general Friedel * [kurafutsu] (Friedel-Crafts) reaction it is possible this reaction .

acetylation is done making use of for example acetyl chloride and acetic anhydride etc.

this reaction is done, for example Japan Unexamined Patent Publication Hei 5*140149, Japan Unexamined Patent Publication Hei 6*206875, Journal of Medicinal Chemistry (Journal of Medicinal Chemistry (0022 - 2623, JMC MAR)), method which is stated in 37 and 2292 (1994) etc or following to method etc which corresponds to that.

In addition, acetyl group is introduced into in each case of reactable position .

[0107]

compound (V_m), compound where especially Z^{>3} is hydroxyl group can be produced in step (md), by oxidation doing compound (VIII_m).</sup>

this reaction is done making use of oxidant usually.

As said oxidant, you can list halogen unit (for example bromine, iodine etc) etc under coexisting of the for example hypochlorite, hypobromite, or suitable base (for example sodium hydroxide etc).

for example organic Synthesis (0039 - 7881, SYNTBF) (Org. Synthesis (0039 - 7881, SYNTBF)), Collective Volume 2, 428 (1943), journal of di American chemical [society] (Journal of the American Chemical Society (0002 - 7863, JACSAT)), method which is stated in 66, 894 (1944) etc or following to method which corresponds to that, to do it is possible this reaction .

In addition, Z^{>3} halogen atom (for example chlorine, bromine, iodine etc), C₁₋₆alkoxy group (for example methoxy, ethoxy etc), C₇₋₁₆aralkyloxy group (for example benzyloxy etc), or can produce compound (V_m) which is a optionally substitutable C₆₋₁₀aryloxy group (for example phenoxy, p-nitro phenoxy etc) with nitro by the functional group converting hydroxyl group of compound (V_m) where according to need, Z^{>3} is the hydroxyl group .</sup></sub></sub></sub></sup>

for example Advance Co. Ltd. (DB 69-073-8992) jp7 organic chemistry (Advanced Organic Chemistry), 5th ed. Wiley-Interscience: New York, 1992, pp. 393-396, 437-438, comprehensive organic [transformations] (Comprehensive Organic Transformations), method which is stated in the VCH Publishers Inc. (1989) etc or following to method which corresponds to that, to do it is possible functional group conversion.

[0108]

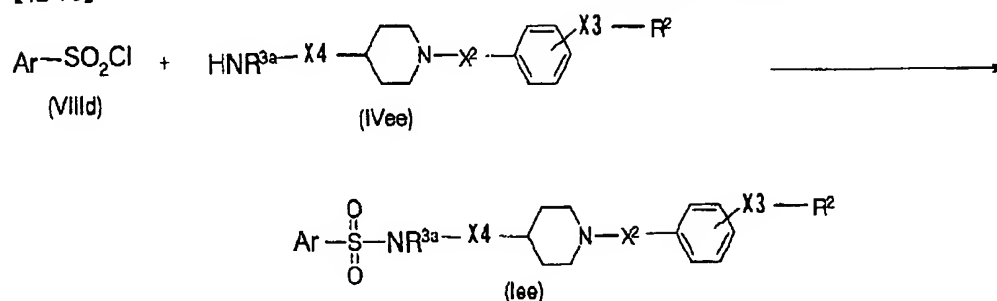
2) It can produce compound (I), even with method etc below.

2 - 1) among compound (I), it can produce compound (Below, compound (Ic)) with there are also times when you briefly describe.) where $X = \text{NR}^a$, with reaction scheme 2-1 below.

namely, compound (VIII d) with with condensation reaction of compound (Below, compound (IVee) with there are also times when you briefly describe.) which is displayed with type (IVee), compound (Iee) can be produced.

reaction scheme 2- 1

[Chemical Formula 71]



[In Formula, each signal shows same meaning as description above]

To do for example compound (IVb) with in same way as amidation reaction of compound (Vc) it is possible condensation reaction .

It can produce compound (IVee), itself known method or with method which corresponds to that.

It can produce compound (Ivee) or its salt , for example journal of di medicinal chemistry (Journal of Medicinal Chemistry (0022 - 2623, JMCMAR)), method which is stated in 33 and 1880 (1990) etc or with method which corresponds to that.

[0109]

2 - 2) among compound (I), it can produce compound (Below, compound (Iff) with there are also times when you briefly describe.) where $X > 1$ is $SO_2NHCONR_3$, with reaction scheme 2- 2 below for example .

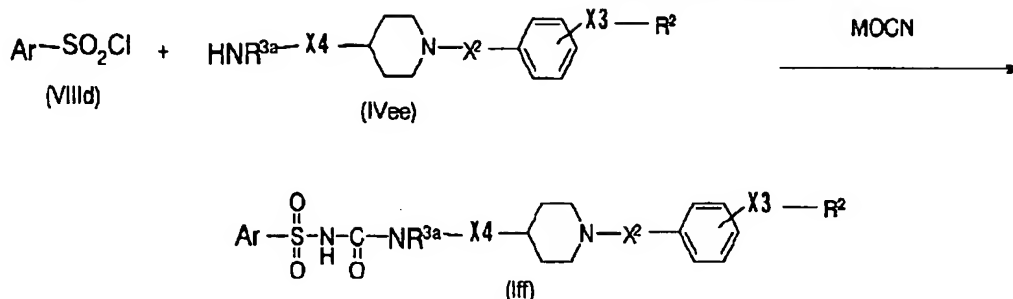
namely, compound (VIII d) with alkali metal isocyanate salt (M shows alkali metal MOCN; here.) after reacting, furthermore compound (IVee) by fact that it reacts, compound (Iff) can be produced.

反応式 2-2

reaction scheme 2- 2

【化 72】

[Chemical Formula 72]



[式中、各記号は前記と同意義を示す]

[In Formula, each signal shows same meaning as description above]

本反応は、例えば前記 1—6)で述べた、化合物 (VIII d)と化合物(IVe)との縮合反応と同様にして行うことができる。

for example description above 1 - 6) with you expressed this reaction , it is possible to do compound (VIII d) with compound (IVe) with in same way as condensation reaction .

【0110】

[0110]

2 — 3) 化合物 (I) のうち、X¹ が SO₂NHC(=NH)NR^{3a} である化合物(以下、化合物(Igg)と略記することもある)は、例えば以下の反応式 2—3 により製造することができる。

2 - 3) among compound (I), it can produce compound (Below, compound (Igg) with there are also times when you briefly describe.) where X¹ is SO₂NHC(=NH)NR^{3a}, with reaction scheme 2- 3 below for example .

化合物(VIII d)と式(IVgg)で表される化合物(以下、化合物(IVgg)と略記することもある)との縮合反応によって、化合物(Igg)を製造することができる。

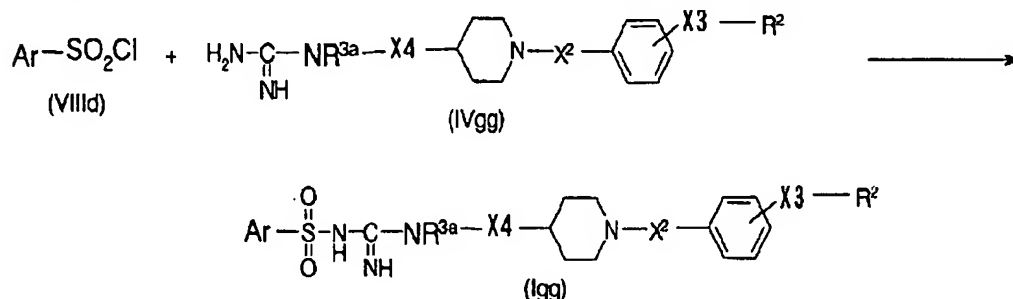
compound (VIII d) with compound which is displayed with type (IVgg) (Below, compound (IVgg) with there are also times when you briefly describe.)with with condensation reaction , compound (Igg) can be produced.

反応式 2-3

reaction scheme 2- 3

【化 73】

[Chemical Formula 73]



[式中、各記号は前記と同意義を示す]

[In Formula, each signal shows same meaning as description above]

縮合反応は、例えば化合物(IVb)と化合物(Vc)のアミド化反応と同様にして行うことができる。

To do for example compound (IVb) with in same way as amidation reaction of compound (Vc)it is possible condensation reaction .

化合物(IVgg)は、例えば化合物(IVee)を用い

It can produce compound (IVgg), making use of for example

て、化合物(IVg)と同様にして製造することができる。

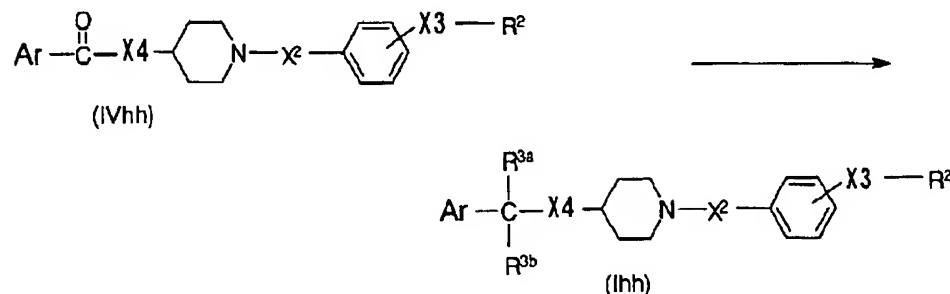
[0111]

2—4) 化合物(I)のうち、 X^1 が $CR^{3a}R^{3b}$ である化合物(Ihh)(以下、化合物(Ihh)と略記することもある)は、例えば以下の反応式2—4により製造することができる。

すなわち、式(IVhh)で表される化合物(以下、化合物(IVhh)と略記することもある)を適当な試薬と反応させることにより、カルボニル基を変換して、化合物(Ihh)を製造することができる。

反応式 2-4

[化 74]



[式中、各記号は前記と同意義を示す]

本反応は、例えば前記 1—8)で述べた、化合物(IVh)の化合物(Vh)への変換反応と同様にして行うことができる。

化合物(IVhh)は、自体公知の方法あるいはそれに準じた方法、例えば特開平 5—140149、特開平 6—206875、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー(J. Med. Chem.), 37, 2292 (1994)等に記載の方法あるいはそれに準じた方法等にしたがって製造することができる。

[0112]

2—5) 化合物(I)のうち、 X^1 が $C=CR^{3a}R^{3b}$ である化合物(以下、化合物(Iii)と略記することもある)は、例えば以下の反応式 2—5 により製造することができる。

すなわち、化合物(IVhh)を適当な試薬と反応させることにより、カルボニル基を変換して、化合物(Iii)を製造することができる。

compound (IVee), compound (IVg) with in same way.

[0111]

2 - 4) among compound (I), it can produce compound (Ihh) (Below, compound (Ihh) with there are also times when you briefly describe.) where the $X^{1</sup>1</sup>}$ is $CR^{3a</sup>3a</sup>R^{3b</sup>3b</sup>}$, with reaction scheme 2-4 below for example.

Converting carbonyl group compound (Below, compound (IVhh) with there are also times when you briefly describe.) which is displayed with namely, type (IVhh) by reacting with suitable reagent, it can produce compound (Ihh).

reaction scheme 2-4

[Chemical Formula 74]

[In Formula, each signal shows same meaning as description above]

for example description above 1 - 8) with you expressed this reaction, it is possible to do in same way as conversion reaction to compound (Vh) of the compound (IVh).

As for compound (IVhh), itself known method or method of corresponding to that. for example Japan Unexamined Patent Publication Hei 5*140149, Japan Unexamined Patent Publication Hei 6*206875, Journal of Medicinal Chemistry (Journal of Medicinal Chemistry (0022 - 2623, JMC MAR)), method which is stated in 37 and 2292 (1994) etc or following to method etc which corresponds to that, it can produce.

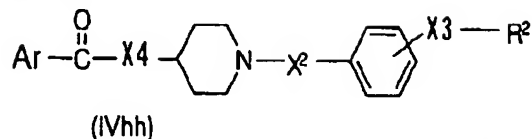
[0112]

2 - 5) among compound (I), it can produce compound (Below, compound (Iii) with there are also times when you briefly describe.) where $X^{1</sup>1</sup>}$ is $C=CR^{3a</sup>3a</sup>R^{3b</sup>3b</sup>}$, with reaction scheme 2-5 below for example.

Converting carbonyl group namely, compound (IVhh) by reacting with suitable reagent, it can produce compound (Iii).

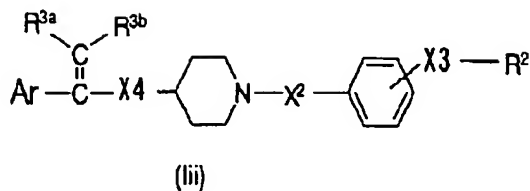
反応式 2-5

【化 75】



reaction scheme 2- 5

[Chemical Formula 75]



[式中、各記号は前記と同意義を示す]

本反応は、例えば前記 1—9)で述べた、化合物 (IVh)の化合物(Vi)への変換反応と同様にして行うことができる。

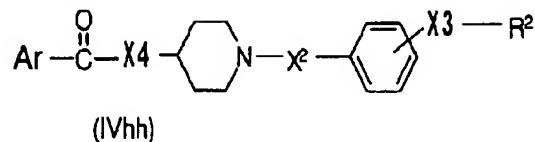
【0113】

2—6) 化合物(I)のうち、 X^1 が $\text{C}=\text{N}-\text{R}^{3a}$ (記号は前記と同意義を示す)である化合物(以下、化合物(Ijj)と略記することもある)は、例えば以下の反応式 2—6 により製造することができる。

すなわち、化合物(IVhh)を適当な試薬と反応させることにより、カルボニル基を変換して、化合物(Ijj)を製造することができる。

反応式 2-6

【化 76】



[In Formula, each signal shows same meaning as description above]

for example description above 1 - 9) with you expressed this reaction , it is possible to do in same way as conversion reaction to compound (Vi) of the compound (IVh).

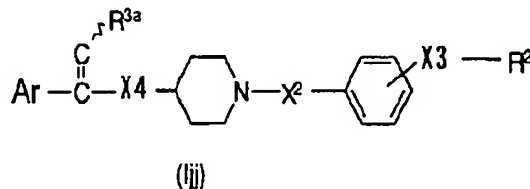
【0113】

2 - 6) among compound (I), it can produce compound (Below, compound (Ijj) with there are also times when you briefly describe.) where $\text{X}^{<\sup>1</sup>}$ is $\text{C}=\text{N}-\text{R}^{<\sup>3a</sup>}$ (signal shows same meaning as description above.), with reaction scheme 2- 6 below for example .

Converting carbonyl group namely, compound (IVhh) by reacting with suitable reagent , it can produce compound (Ijj).

reaction scheme 2- 6

[Chemical Formula 76]



[式中、各記号は前記と同意義を示す]

本反応は、例えば前記 1—10)で述べた、化合物 (IVh)の化合物(Vj)への変換反応と同様にして行うことができる。

[In Formula, each signal shows same meaning as description above]

for example description above 1 - 10) with you expressed this reaction , it is possible to do in same way as conversion reaction to compound (Vj) of the compound (IVh).

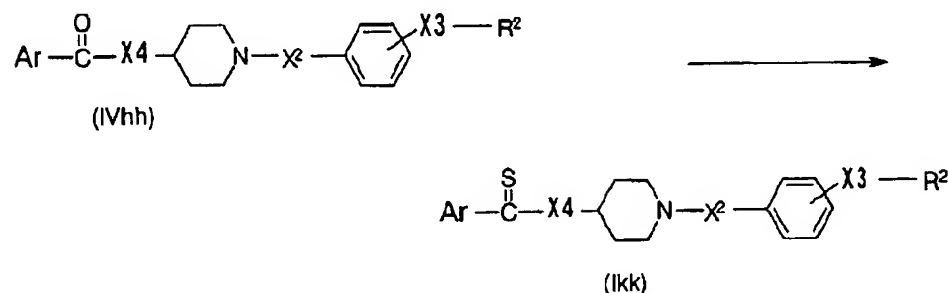
[0114]

2-7) 化合物(I)のうち、 X^1 が CS である化合物(以下、化合物(Ikk)と略記することもある)は、例えば以下の反応式2-7により製造することができる。

すなわち、化合物(IVhh)を適当な試薬と反応させることにより、カルボニル基をチオカルボニル基に変換して、化合物(Ikk)を製造することができる。

反応式 2-7

【化 77】



[式中、各記号は前記と同意義を示す]

本反応は、例えば前記 1-11)で述べた、化合物(IVh)の化合物(Vk)への変換反応と同様にして行うことができる

[0115]

2-8) 化合物(I)のうち、 X^1 が CONR^{3a} である化合物(以下、化合物(Imm)と略記することもある)は、例えば以下の反応式2-8により製造することができる。

すなわち、化合物(Vm)と化合物(IVee)との縮合反応によって、化合物(Imm)を製造することができる。

反応式 2-8

【化 78】

[0114]

2 - 7) among compound (I), it can produce compound (Below, compound (Ikk) with there are also times when you brieflydescribe.) where X^{1} is CS , with reaction scheme 2- 7 below for example .

Converting carbonyl group to thiocarbonyl group namely, compound (IVhh) by reacting with the suitable reagent , it can produce compound (Ikk).

reaction scheme 2- 7

[Chemical Formula 77]

[In Formula, each signal shows same meaning as description above]

for example description above 1 - 11) with you expressed this reaction , that itdoes, in same way as conversion reaction to compound (Vk) of compound (IVh)they do

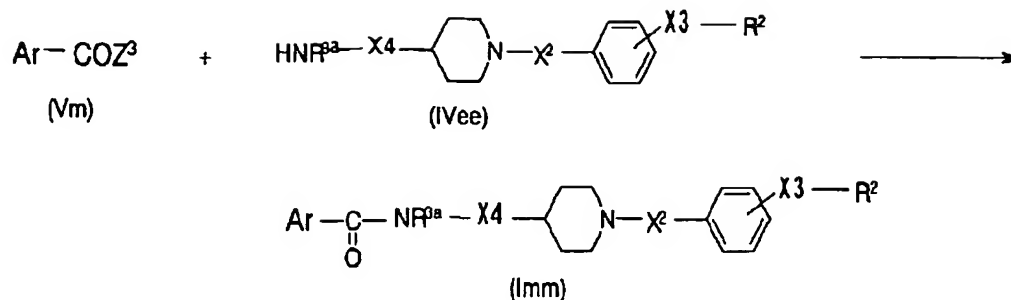
[0115]

2 - 8) among compound (I), it can produce compound (Below, compound (Imm) with there are also times when you brieflydescribe.) where X^{1} is CONR^{3a} , with reaction scheme 2- 8 below for example .

namely, compound (Vm) with compound (IVee) with with condensation reaction , compound (Imm) canbe produced.

reaction scheme 2- 8

[Chemical Formula 78]



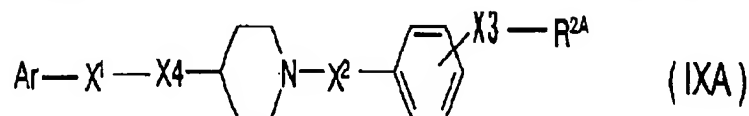
[式中、各記号は前記と同意義を示す]

本反応は、例えば化合物(IVb)と化合物(Vc)のアミド化反応と同様に行うことができる。

[0116]

3) また、化合物(I)は、式

[化 79]



[式中、 R^{2A} は R^2 の合成前駆体を、その他の記号は前記と同意義を示す。]で表される化合物を、種々の変換反応に付すことによっても製造することができる。

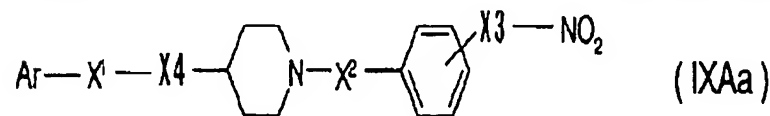
R^{2A} で示される「 R^2 の合成前駆体」としては、例えば、ニトロ基、前記 Z^1 として例示した脱離基、シアノ基などが挙げられる。

また、変換反応は、自体公知の方法にしたがって行われる。

[0117]

3-1) 化合物(I)のうち、 R^2 がアミノ基である化合物は、例えば式

[化 80]



[式中、各記号は前記と同意義を示す。]で表される化合物のニトロ基を還元することにより製造することができる。

[In Formula, each signal shows same meaning as description above]

To do for example compound (IVb) with in same way as amidation reaction of compound (Vc) it is possible this reaction.

[0116]

3) In addition, as for compound (I), formula

[Chemical Formula 79]

compound which is displayed with [In Formula, as for R^{2A} synthetic precursor of R^2 , as for other signal same meaning as description above is shown.], it attaches on various conversion reaction and can produce even with thing.

It is shown with R^{2A} , "Synthetic precursor of R^2 " as, you can list leaving group, cyano group etc which it illustrated as for example nitro group, aforementioned Z^1 .

In addition, conversion reaction is done, following to itself known method.

[0117]

3-1) among compound (I), as for compound where R^2 is the amino group, for example system

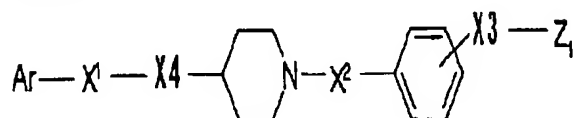
[Chemical Formula 80]

It can produce by reducing nitro group of compound which is displayed with [In Formula, each signal shows same meaning as description above.].

本還元反応は、例えば、前記工程(bd)における化合物(VIIb)の還元反応と同様に行うことができる。

3-2) 化合物(I)のうち、 R^2 がそれぞれ C_{1-6} アルキルで置換されていてもよいアミノ基または 5 ないし 7 員環状アミノ基である化合物は、例えば式

[化 81]



(IXAb)

[式中、各記号は前記と同意義を示す。]で表される化合物と式

$H-R^{2Ab}$ (III)

[式中、 R^{2Ab} は、それぞれ C_{1-6} アルキルで置換されていてもよいアミノ基または 5 ないし 7 員環状アミノ基を、その他の記号は前記と同意義を示す。]で表される化合物とを縮合反応に付すことにより製造することができる。

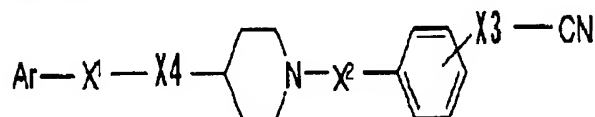
R^{2Ab} に関し、「 C_{1-6} アルキルで置換されていてもよいアミノ基または 5 ないし 7 員環状アミノ基」としては、前記 R^2 として例示したものが挙げられる。

本縮合反応は、例えば、化合物(II)と化合物(III)との縮合反応と同様にして行うことができる。

[0118]

3-3) 化合物(I)のうち、 R^2 が置換基を有していてもよいアミノ基または置換基を有していてもよい 5 ないし 6 員含窒素複素環基(好ましくはイミダゾリニル基)である化合物は、例えば、式

[化 82]



(IXAc)

[式中、各記号は前記と同意義を示す。]で表される化合物を、塩化水素存在下にアルコールと反応させた後、種々のアミンと反応させることにより製造することができる。

本反応は、例えばオーガニックシンセシス(Org.Synth.), I, 5 (1941) や Methoden der

As for this reduction reaction, it is possible to do in same way as reduction reaction of compound (VIIb) in for example aforementioned step (bd).

3 - 2) among compound (I), R^{2} being C_{1-6} alkyl respectively, the optionally substitutable amino group or as for compound which is 5 to 7 member cyclic amino group, for example system

[Chemical Formula 81]

compound and formula which are displayed with [In Formula, each signal shows same meaning as description above.]

$H-R^{2Ab}$ (III)

compound which is displayed with [In Formula, as for R^{2Ab} , optionally substitutable amino group or 5 to 7 member cyclic amino group, as for other signal same meaning as description above is shown with respective C_{1-6} alkyl.] it attaches on condensation reaction and it can produce due to especially.

It regards R^{2Ab} , "With C_{1-6} alkyl optionally substitutable amino group or 5 to 7 member cyclic amino group " as, you can list those which it illustrated as aforementioned R^{2} .

To do for example compound (II) with compound (III) with in same way as condensation reaction it is possible this condensation reaction.

[0118]

3 - 3) among compound (I), as for compound where R^{2} is the optionally substituted amidino group or optionally substituted 5 or 6 members nitrogen-containing heterocyclic group (preferably imidazolyl group), for example system

[Chemical Formula 82]

It can produce compound which is displayed with [In Formula, each signal shows same meaning as description above.], after the alcohol and reaction, by reacting with various amine under hydrogen chloride existing.

To do for example organic Synthesis (0039 - 7881, SYNTBF) (Organic Synthesis), I, 5 (1941) and Methoden

Organischen Chemie (Houben-Weyl), Band XI/2, Georg Thieme (1958), p38-72 に記載の方法あるいはそれに準じた方法により行うことができる。

【0119】

化合物(I)またはその塩(以下、本発明化合物と略記することがある)は、優れた MCH 受容体拮抗作用を有するため、MCH に起因する疾患の予防・治療剤として有用である。

また、本発明化合物は、毒性も低く、経口吸収性および脳内移行性に優れている。

したがって、本発明化合物を含有するメラニン凝集ホルモン拮抗剤(以下、MCH 拮抗剤と略記することがある)は、哺乳動物(例えば、ラット、マウス、モルモット、ウサギ、ヒツジ、ウマ、ブタ、ウシ、サル、ヒトなど)に対し、MCH に起因する疾患の予防・治療剤などとして安全に投与される。

ここで、MCH に起因する疾患としては、例えば肥満症[例、悪性肥満細胞症(malignant mastocytosis)、外因性肥満(exogenous obesity)、過インシュリン性肥満症(hyperinsular obesity)、過血漿性肥満(hyperplasmic obesity)、下垂体性肥満(hypophyseal adiposity)、減血漿性肥満症(hypoplasmic obesity)、甲状腺機能低下肥満症(hypothyroid obesity)、視床下部性肥満(hypothalamic obesity)、症候性肥満症(symptomatic obesity)、小児肥満(infantile obesity)、上半身肥満(upper body obesity)、食事性肥満症(alimentary obesity)、性機能低下性肥満(hypogonadal obesity)、全身性肥満細胞症(systemic mastocytosis)、単純性肥満(simple obesity)、中心性肥満(central obesity)など]、摂食亢進症(hyperphagia)、情動障害、性機能障害などが挙げられる。

【0120】

本発明化合物は、糖尿病、糖尿病合併症(例、糖尿病性網膜症、糖尿病性神経症、糖尿病性腎症など)、動脈硬化症、膝関節炎などの生活習慣病の予防・治療薬としても有用である。

さらに、本発明化合物は、摂食抑制薬としても有用である。

本発明の MCH 拮抗剤および医薬組成物は、食事療法(例、糖尿病の食事療法など)、運動療法

der Organischen Chemie (Houben-Weyl), Band XI/2, Georg Thieme (1958), method which is stated in p38-72 or with method which corresponds to that it is possible this reaction .

【0119】

compound (I) or its salt (Below, the compound of this invention there are times when you briefly describe.) in order to possess MCH receptor antagonist action which is superior, is useful as prevention and treatment agent of disorder which originates in MCH .

In addition, this the compound of this invention , poison toxicity it is low, passing oral absorbancy calling brain brain transferring/changing migration behavior is superior.

Therefore, as for melanin cohesion hormone antagonist (Below, MCH antagonist there are times when you briefly describe.) which contains the the compound of this invention , it is prescribed safely as prevention and treatment agent etc of disorder which originates in MCH vis-a-vis mammal (for example rat , mouse , Cavia (guinea pig) , such as rabbit , sheep , horse , pig , bovine , monkey , human).

Here, for example obesity [Example and malignancy mast cell symptom (malignant mastocytosis), exogenous obesity (exogenous obesity), it passes and the insulin characteristic obesity (hyperinsular obesity), passes blood plasma characteristic obesity (hyperplasmic obesity), pituitary gland characteristic obesity (hypophyseal adiposity), decrease blood plasma characteristic obesity (hypoplasmic obesity), thyroid depression obesity (hypothyroid obesity), hypothalamus characteristic obesity (hypothalamic obesity), symptomatic obesity (symptomatic obesity), small children obesity (infantile obesity), upper body obesity (upper body obesity), meal characteristic obesity (alimentary obesity), characteristic depression characteristic obesity (hypogonadal obesity), systemic mast cell symptom (systemic mastocytosis), simple characteristic obesity (simple obesity), such as center characteristic obesity (central obesity)], feeding accentuation symptom (hyperphagia), you can list affect disorder , characteristic dysfunction etc as disorder which originates in MCH .

【0120】

the compound of this invention is useful diabetes , diabetes complication (Such as example and diabetic retinopathy , diabetic neurologic disease , diabetic nephropathy), as prevention and treatment drug of arteriosclerosis , knee joint flame or other lifestyle disease .

Furthermore, the compound of this invention is useful as feeding inhibitor .

MCH antagonist and pharmaceutical composition of this invention , dietary treatment method (Such as dietary

と併用することもできる。

【0121】

本発明の MCH 拮抗剤および医薬組成物は、それぞれ化合物(I)または(Ia)を、そのままあるいは薬理的に許容される担体とともに、自体公知の手段に従って製剤化することによって製造される。

【0122】

ここで、薬理的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質、例えば、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などが挙げられる。

また、製剤化の際に、必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤などの添加物を用いることもできる。

賦形剤としては、例えば、乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。

滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。

結合剤としては、例えば、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどが挙げられる。

崩壊剤としては、例えば、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPC)などが挙げられる。

【0123】

溶剤としては、例えば、注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油などが挙げられる。

溶解補助剤としては、例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどが挙げられる。

treatment method of example and diabetes), can also jointly use with ergotherapy .

【0121】

MCH antagonist and pharmaceutical composition of this invention , respective compound (I) or that way or with pharmacologically acceptable carrier , following (Ia) , to means of itself public knowledge , are produced by fact that formulating it does.

【0122】

Here, as pharmacologically acceptable carrier , you can list solvent , solubilizer , suspending agent , isotonic agent , buffer , anesthetic etc in vehicle , lubricant , binder , disintegrating agent ; liquid state formulation in the usual various organic or inorganic carrier substance , for example solid preparation as formulation material .

In addition, case of formulating , it is possible also to use the according to need , antiseptic , antioxidant , colorant , sweetener , adsorbent , humectant or other additive .

As vehicle , you can list for example lactose , sucrose , D-mannitol , starch , corn starch , crystalline cellulose , light anhydrous silicic acid etc.

As lubricant , you can list for example magnesium stearate , calcium stearate , talc , colloidal silica etc.

As binder , you can list for example crystalline cellulose , sucrose , D-mannitol , dextrin , hydroxypropyl cellulose , hydroxypropyl methylcellulose , polyvinyl pyrrolidone , starch , sucrose , gelatin , methylcellulose , sodium carboxymethylcellulose etc.

As disintegrating agent , you can list for example starch , carboxymethyl cellulose , calcium carboxymethyl cellulose , croscarmellose sodium , carboxymethyl starch sodium , low degree of substitution hydroxypropyl cellulose (L-HPC) etc.

【0123】

As solvent , you can list for example water for injection , alcohol , propylene glycol , macrogol , sesame oil , corn oil etc.

As solubilizer , you can list for example polyethylene glycol , propylene glycol , D-mannitol , benzyl benzoate , ethanol , tris aminomethane , cholesterol , triethanolamine , sodium carbonate , sodium citrate etc.

懸濁化剤としては、例えば、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤;例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子などが挙げられる。

【0124】

等張化剤としては、例えば、ブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトールなどが挙げられる。

緩衝剤としては、例えば、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。

無痛化剤としては、例えば、ベンジルアルコールなどが挙げられる。

防腐剤としては、例えば、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。

抗酸化剤としては、例えば、亜硫酸塩、アスコルビン酸などが挙げられる。

【0125】

本発明の MCH 拮抗剤および医薬組成物の剤型としては、例えば、錠剤(糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む)、散剤、顆粒剤、カプセル剤(ソフトカプセルを含む)、液剤などの経口剤;注射剤(例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤など)、外用剤(例、経鼻投与製剤、経皮製剤、軟膏剤など)、坐剤(例、直腸坐剤、膣坐剤など)、徐放剤(例、徐放性マイクロカプセルなど)、ペレット、点滴剤などの非経口剤などとして、経口的または非経口的(例、局所、直腸、静脈投与等)に安全に投与することができる。

【0126】

本発明の MCH 拮抗剤中の化合物(I)の含有量、および本発明の医薬組成物中の化合物(Ia)の含有量は、例えば、それぞれ MCH 拮抗剤または医薬組成物全体の約 0.1 ないし 100 重量%である。

As suspending agent, you can list for example stearyl triethanolamine, sodium lauryl sulfate, lauryl amino propanoic acid, lecithin, benzalkonium chloride, benzethonium chloride, glyceryl monostearate or other boundary surfactant ;for example polyvinyl alcohol, polyvinyl pyrrolidone, sodium carboxymethylcellulose, methylcellulose, hydroxymethyl cellulose, hydroxyethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose or other hydrophilic polymer etc.

【0124】

As isotonic agent, you can list for example fructose, D-sorbitol, sodium chloride, glycerin, D-mannitol etc.

As buffer, you can list for example phosphate, acetate, carbonate, citrate or other buffer etc.

As anesthetic, you can list for example benzyl alcohol etc.

As antiseptic, you can list for example p-hydroxybenzoic acid esters, chlorobutanol, benzyl alcohol, phenethyl alcohol, dehydroacetic acid, sorbic acid etc.

As antioxidant, you can list for example sulfite salt, ascorbic acid etc.

【0125】

As MCH antagonist of this invention and drug form of pharmaceutical composition, it can be prescribed orally or parenterally (Example and locality, rectal, intravenous administration etc) safely for example tablets (sugar-coated tablet, film-coated tablet is included.), powder, granule, capsules (soft capsule is included.), liquid or other oral drug; injectable (Such as example and subcutaneous injectable, intravenous injectable, intramuscular injection agent, intraperitoneal injectable), external preparation (Such as example and nasal administration formulation, percutaneous formulation, ointment), suppository (Such as example and rectal suppository, vaginal suppository), controlled release agent (Such as example and sustained release microcapsule), as pellet, drip or other parenteral agent etc.

【0126】

content, of compound (I) in MCH antagonist of this invention and content of compound (Ia) in pharmaceutical composition of this invention are for example respective MCH antagonist or approximately 0.1 to 100 weight % of pharmaceutical composition entirety.

本発明の MCH 拮抗剤および医薬組成物の投与量は、投与対象、投与ルート、疾患などにより適宜選択される。

例えば、本発明の MCH 拮抗剤または医薬組成物を、肥満症の成人患者(体重約 60kg)に経口投与する場合の 1 日当たりの投与量は、それぞれ有効成分である化合物(I)または(Ia)として、約 0.1 ないし約 500mg、好ましくは約 1 ないし約 100mg、さらに好ましくは約 5 ないし約 100mg であり、この量を 1 日 1 ないし数回に分けて投与することができる。

【0127】

本発明の MCH 拮抗剤および医薬組成物は、例えば「肥満症の治療効果の増強」、「MCH 拮抗剤の使用量の低減」などを目的として、本発明の MCH 拮抗剤および医薬組成物に悪影響を及ぼさない併用薬剤を用いることができる。

このような併用薬剤としては、例えば「糖尿病治療薬」、「糖尿病合併症治療薬」、「MCH 拮抗剤以外の抗肥満薬」、「高血圧治療薬」、「高脂血症治療薬」、「関節炎治療薬」、「抗不安薬」、「抗うつ薬」などが挙げられる。

これらの併用薬剤は、2 種以上を適宜の割合で組合わせて用いてもよい。

【0128】

上記「糖尿病治療薬」としては、例えばインスリン抵抗性改善薬、インスリン分泌促進薬、ビッグアナイド剤、インスリン、 α -グルコシダーゼ阻害薬、 β 3 アドレナリン受容体作動薬などが挙げられる。

インスリン抵抗性改善薬としては、例えばピオグリタゾンまたはその塩(好ましくは塩酸塩)、トログリタゾン、ロシグリタゾンまたはその塩(好ましくはマレイン酸塩)、JTT-501、GI-262570、MCC-555、YM-440、DRF-2593、BM-13-1258、KRP-297、CS-011 などが挙げられる。

インスリン分泌促進薬としては、例えばスルフォニル尿素剤が挙げられる。

該スルフォニル尿素剤の具体例としては、例えばトルブタミド、クロロプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミドおよびそのアンモニウム塩、グリベンクラミド、グリクラジド、グリメピリドなどが挙げられる。

上記以外にも、インスリン分泌促進剤としては、

MCH antagonist of this invention and dose of pharmaceutical composition are selected appropriately by administration object, administration route, disorder etc.

dose of per day when oral dosage it does approximately 0.1 or approximately 500 mg, preferably approximately 1 or approximately 100 mg, furthermore preferably approximately 5 or with approximately 100 mg, dividing this quantity into 1 day 1 or several times, compound which is a active ingredient respectively (I) or (Ia) as, can prescribe MCH antagonist or the pharmaceutical composition of for example this invention, to adult patient (body weight approximately 60 kg) of obesity.

【0127】

MCH antagonist and pharmaceutical composition of this invention can use MCH antagonist of this invention and drug for combined use which does not cause adverse effect to the pharmaceutical composition for example "Reinforcement of remedial effect of obesity", with "Decrease of amount used of MCH antagonist" etc as objective.

for example "diabetes treatment drug", "diabetes complication treatment drug", "antiobesity drug other than MCH antagonist", "hypertension treatment drug", "hyperlipidemia treatment drug", "arthritis treatment drug", "anxiolytic", you can list "antidepressant drug" etc as the drug for combined use a this way.

Combining 2 kinds or more at appropriate ratio, it is possible to use the drug for these combined use.

【0128】

Description above "diabetes treatment drug" as, you can list for example insulin resistance improvement medicine, insulin secretion promotion medicine and biguanide agent, insulin, α -glucosidase inhibitor, the β 3 adrenalin receptor agonist etc.

As insulin resistance improvement medicine, for example pioglitazone or its salt (preferably acetate), troglitazone, rosiglitazone or its salt (preferably maleate), you can list JTT-501, GI-262570, MCC-555, YM-440, DRF-2593, BM-13-1258, KRP-297, cs -011 etc.

As insulin secretion promotion medicine, you can list for example sulfonyl urea agent.

As embodiment of said sulfonyl urea agent, for example tolbutamide, chlorpropamide, tolazamide, acetohexamide, [gurikupiramide] and its ammonium salt, [guribenkuramide], you can list glizclazide, glimepiride etc.

You can list for example repaglinide, nateglinide,

例えばレパグリニド、ナテグリニド、KAD-1229、JTT-608 などが挙げられる。

【0129】

ビグアナイド剤としては、例えばメトホルミン、ブホルミンなどが挙げられる。

インスリンとしては、例えばウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン;ブタの膵臓から抽出されたインスリンから酵素的に合成された半合成ヒトインスリン;大腸菌、イーストを用い遺伝子工学的に合成したヒトインスリンなどが挙げられる。

インスリンとしては、0.45 から 0.9(w/w)%の亜鉛を含むインスリン亜鉛;塩化亜鉛、硫酸プロタミンおよびインスリンから製造されるプロタミンインスリン亜鉛なども用いられる。

さらに、インスリンは、そのフラグメントあるいは誘導体(例、INS-1 など)であってもよい。

なお、インスリンには、超速効型、速効型、二相型、中間型、持続型など種々のものが含まれるが、これらは患者の病態により適宜選択できる。

α -グルコシダーゼ阻害薬としては、例えばアカルボース、ボグリボース、ミグリトール、エミグリテートなどが挙げられる。

β 3 アドレナリン受容体作動薬としては、例えば AJ-9677、BMS-196085、SB-226552、SR-58611-A、CP-114271、L-755507 などが挙げられる。

上記以外にも、「糖尿病治療薬」としては、例えばエルゴセツト、プラムリントイド、レブチン、BAY-27-9955 などが挙げられる。

【0130】

上記「糖尿病合併症治療薬」としては、例えばアルドース還元酵素阻害薬、グリケーション阻害薬、プロテインキナーゼ C 阻害薬などが挙げられる。

アルドース還元酵素阻害薬としては、例えばトルレストット;エパルレストット;イミレストット;ゼナレストット;SNK-860;ゾポルレストット;ARI-509;AS-3201 などが挙げられる。

グリケーション阻害薬としては、例えばピマゲジンなどが挙げられる。

プロテインキナーゼ C 阻害薬としては、例えば NGF、LY-333531 などが挙げられる。

上記以外にも、「糖尿病合併症治療薬」として

KAD-1229, JTT-608 etc in addition to description above as the insulin secretion promotion agent .

【0129】

As biguanide agent , you can list for example metformin , buformin etc.

As insulin , you can list human insulin etc which is synthesized in the genetic engineering making use of semisynthetic human insulin ;E. coli , yeast which from insulin which is extracted from pancreas of animal insulin ;pig which is extracted from pancreas of the for example bovine , pig is synthesized to enzymatic .

As insulin , 0.9 (w/w) % also insulin zinc ;zinc chloride , sulfuric acid protamine which includes zinc and the protamine insulin zinc etc which is produced from insulin are used from 0.45.

Furthermore, insulin is good even with fragment or derivative (Such as example and INS-1).

Furthermore, various ones such as super superquick type, superquicktype, two phases type and middle mold , persistent type are included in insulin , but it can select these appropriately due to disease of patient .

As the; α -glucosidase inhibitor , for example acarbose , [boguriboosu], you can list miglitol , emiglitate etc.

As the; β 3 adrenalin receptor agonist , you can list for example AJ-9677, BMS -196085, SB-226552, SR-58611-A, CP -114271, L-755507 etc.

for example [erugosetto], [puramurintaido], you can list leptin , BAY-27-9955 etc in addition to description above "diabetes treatment drug " as.

【0130】

Description above "diabetes complication treatment drug " as, you can list for example aldose reductase inhibitor , [gurikeeshon] inhibitor , protein kinase Cinhibitor etc.

As aldose reductase inhibitor , for example tolrestat ;epalrestat ; [imiresutatto]; you can list zenarestat ;SNK-860;zopolrestat ;ARI-509;AS-3201 etc.

As [gurikeeshon] inhibitor , you can list for example pimagedine etc.

As protein kinase Cinhibitor , you can list for example NGF, LY-333531 etc.

for example alprostadil , tiapride hydrochloride , cilostazol ,

は、例えばアルプロスタジル、塩酸チアプリド、シロスタゾール、塩酸メキシレチン、イコサペント酸エチル、メマンチン(memantine)、ピマゲドリン(pimagedline;ALT-711)などが挙げられる。

[0131]

上記「MCH拮抗剤以外の抗肥満薬」としては、例えばリパーゼ阻害薬、食欲抑制薬などが挙げられる。

リパーゼ阻害薬としては、例えばオルリスタット、AZM-131などが挙げられる。

食欲抑制薬としては、例えばマジンドール、デクスフェンフラミン、フルオキセチン、シブトラミン、バリアミンなどが挙げられる。

上記以外にも、「MCH拮抗剤以外の抗肥満薬」としては、例えばリプスタチン、FPL-15849,ER-230,OB protein、AZM-090、P-57、LY-355101などが挙げられる。

また、前記「糖尿病治療薬」として例示した β 3アドレナリン受容体作動薬およびレプチンを「MCH拮抗剤以外の抗肥満薬」として用いてもよい。

[0132]

上記「高血圧治療薬」としては、例えばアンジオテンシン変換酵素阻害薬、カルシウム拮抗薬、カリウムチャンネル開口薬、アンジオテンシン II拮抗薬などが挙げられる。

アンジオテンシン変換酵素阻害薬としては、例えばカプトプリル、エナラプリル、アラセプリル、(塩酸)デラプリル、リジノプリル、イミダプリル、ペナゼプリル、シラザプリル、テモカプリル、トランドラプリル、(塩酸)マニジピンなどが挙げられる。

カルシウム拮抗薬としては、例えばニフェジピン、アムロジピン、エホニジピン、ニカルジピンなどが挙げられる。

カリウムチャンネル開口薬としては、例えばレブクロマカリム、L-27152、AL0671、NIP-121などが挙げられる。

アンジオテンシン II拮抗薬としては、例えばロサルタン、カンデサルタンシレキシチル、バルサルタン、イルベサルタン、CS-866、E4177などが挙げられる。

[0133]

上記「高脂血症治療薬」としては、例えばHMG-CoA還元酵素阻害薬、フィブラート系化

hydrochloric acid mexiletine, ethyl icosapentate, memantine (memantine), you can list [pimagedorin] (pimagedline;ALT-711) etc in addition to description above "diabetes complication treatment drug" as.

[0131]

Description above "antiobesity drug other than MCH antagonist" as, you can list for example lipase inhibitor, anorexigenic drug etc.

As lipase inhibitor, you can list for example orlistat, AZM-131 etc.

As anorexigenic drug, for example mazindol, [dekusufenfuramin], you can list fluoxetine, sibutramine, [baiamin] etc.

for example [ripusutachin], you can list FPL-15849, ER-230, OB protein, AZM-090, P-57, LY-355101 etc in addition to description above "antiobesity drug other than MCH antagonist" as.

In addition, it is possible to use the; β 3 adrenalin receptor agonist and leptin which it illustrated description above "diabetes treatment drug" as "antiobesity drug other than MCH antagonist" as.

[0132]

Description above "hypertension treatment drug" as, you can list for example angiotensin converting enzyme inhibitor, calcium antagonist, potassium channel opener, angiotensin II antagonist etc.

As angiotensin converting enzyme inhibitor, for example captopril, enalapril, alacepril, (hydrochloric acid) delapril, [rijinopuriru], you can list imadapril, benazepril, cilazapril, temocapril, trandolapril, (hydrochloric acid) manidipine etc.

As calcium antagonist, you can list for example nifedipine, amlodipine, efonidipine, nicardipine etc.

As potassium channel opener, you can list for example levcromakalim, L-27152, AL0671, NIP-121 etc.

As angiotensin II antagonist, for example losartan, [kandesarutanshirekishichiru], you can list valsartan, irbesartan, cs-866, E4177 etc.

[0133]

Description above "hyperlipidemia treatment drug" as, you can list for example HMG-CoA reductase inhibitor, fibrate

化合物などが挙げられる。

HMG-CoA 還元酵素阻害薬としては、例えばプラバスタチン(ナトリウム塩)、セリバスタチン(ナトリウム塩)、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、リパンチルなどが挙げられる。

フィブラート系化合物としては、例えばベザフィブラート、クリノフィブラート、クロフィブラート、シンフィブラートなどが挙げられる。

【0134】

上記「関節炎治療薬」としては、例えばイブプロフェンなどが挙げられる。

上記「抗不安薬」としては、例えばクロルジアゼポキシド、ジアゼパム、オキサゾラム、メダゼパム、クロキサゾラム、プロマゼパム、ロラゼパム、アルプラゾラム、フルジアゼパムなどが挙げられる。

上記「抗うつ薬」としては、例えば、フルオキセチン、フルボキサミン、イミプラミン、パロキセチン、サートラリンなどが挙げられる。

【0135】

前記した併用薬剤の投与時期は限定されず、MCH 拮抗剤または医薬組成物と併用薬剤とを、投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。

併用薬剤の投与量は、临床上用いられている投与量に準ずればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせ等により適宜選択することができる。

併用薬剤の投与形態は、特に限定されず、投与時に、MCH 拮抗剤または医薬組成物と併用薬剤とが組み合わせられていけばよい。

このような投与形態としては、例えば、1)MCH 拮抗剤または医薬組成物と併用薬剤とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、2)MCH 拮抗剤または医薬組成物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時投与、3)MCH 拮抗剤または医薬組成物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、4)MCH 拮抗剤または医薬組成物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、5)MCH 拮抗剤または医薬組成物と併用

compound etc.

As HMG-CoA reductase inhibitor , for example pravastatin (sodium salt) , cerivastatin (sodium salt) , you can list simvastatin , lovastatin , atorvastatin , fluvastatin , jp9 punch jp11 etc.

As fibrate compound , you can list for example bezafibrate , ciniifibrate , chlofibrate , syn fibrate etc.

【0134】

Description above "arthritis treatment drug " as, you can list for example ibuprofen etc.

Description above "anxiolytic " as, you can list for example chlordiazepoxide , diazepam , oxazolam , medazepam , cloxazolam , bromazepam , lorazepam , alprazolam , fludiazepam etc.

Description above "antidepressant drug " as, you can list for example fluoxetine , fluvoxamine , imipramine , paroxetine , [saatorarin] etc.

【0135】

Before dosage time of drug for combined use which was inscribed is not limited, is possible to prescribe simultaneously the MCH antagonist or pharmaceutical composition and drug for combined use, vis-a-vis the administration object , and, putting in place time difference , it is possible to prescribe.

dose of drug for combined use quasi- slips in dose which on clinic is used and is good, can select appropriately dueto administration object , administration route , disorder , combination etc.

If dosage form of drug for combined use is not limited especiallyand when prescribing, MCH antagonist or pharmaceutical composition and drug forcombined use should have been combined.

formulating doing for example 1) MCH antagonist or pharmaceutical composition and drug for combined usesimultaneously as dosage form a this way, dosage of single formulation which isacquired, 2) formulating doing MCH antagonist or pharmaceutical composition and drug for combineduse separately, formulating doing concurrent administration , 3) MCH antagonist or pharmaceutical composition with same administration route of formulation of 2 kinds which are acquired and drug forcombined use separately, putting in place time difference with same administration route of formulation of 2 kinds which are acquired dosage, 4) formulating doing MCH antagonist or

用薬剤とを別々に製剤化して得られる 2 種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与(例えば、MCH 拮抗剤または医薬組成物;併用薬剤の順序での投与、あるいは逆の順序での投与)などが挙げられる。

MCH 拮抗剤または医薬組成物と併用薬剤との配合比は、投与対象、投与ルート、疾患等により適宜選択することができる。

[0136]

【発明の実施の形態】

本発明は、さらに以下の参考例、実施例、製剤例、実験例によって詳しく説明されるが、これらは本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

以下の参考例、実施例中の「室温」は 0 ないし 30 deg C を示し、有機層の乾燥には無水硫酸マグネシウムまたは無水硫酸ナトリウムを用いた。

「%」は特記しない限り重量パーセントを意味する。

赤外吸収スペクトルは、フーリエ変換形赤外分光光度計を用い、拡散反射法で測定した。

[0137]

本明細書中で用いられているその他の略号は下記の意味を示す。

s	:	シングレット (sing	l	et			
S	:	SINGsinglet	L	ET			
d	:	ダブルレット (doubl	e	t)			
D	:	DOUBLdoublet	E	T)			
t	:	トリプレット (trip	l	et			
T	:	TRIPtriplet	L	ET			

pharmaceutical composition and drug for combined use separately, concurrent administration, 5) MCH antagonist or pharmaceutical composition with different administration route of formulation of 2 kinds which are acquired and formulating drug for combined use separately, putting in place time difference with different administration route of formulation of 2 kinds which are acquired, dosage (Dosage with order of drug for example MCH antagonist or pharmaceutical composition; combined use or dosage with order of opposite) etc you can list.

It can select of MCH antagonist or proportion of pharmaceutical composition and drug for combined use, appropriately due to administration object, administration route, disorder etc.

[0136]

[Embodiment of the Invention]

this invention furthermore is explained in detail with Reference Example, Working Example, Formulation Example, Working Example below, but these are not something which limits this invention, in addition range of this invention it is possible to change in range which does not deviate.

"room temperature" in Reference Example, Working Example below showed 0 to 30 deg C, used anhydrous magnesium sulfate or anhydrous sodium sulfate to drying organic layer.

If you do not specially mention "%", weight percent is meant.

It measured infrared absorption spectrum, with diffuse reflection method making use of Fourier transform shape infrared spectrophotometer.

[0137]

Other codes which are used in this specification show below-mentioned meaning.

q	:	クアルテット (quar	t	et			
Q	:	QUAR[kuarutetto]	T	ET			
m	:	マルチプレット (mul	t	ip	let)		
M	:	MULmultiplet	T	IP	LET)		
b	:	ブロード (broad)					
B	:	broad (BROAD)					
nstan	:	t)					
NSTAN	:	T)					
Hz :		ヘルツ (Hertz)					
Hz :		hertz (Hertz)					
CDCl ₃ :		重クロロホルム					
CDCl ₃ :		deuteriochloroform					
DMSO-d ₆ :		重ジメチルスルホキシド					
DMSO - d ₆ :		heavy dimethyl sulfoxide					
THF :		テトラヒドロフラン					
THF :		tetrahydrofuran					
DMF :		N, N-ジメチルホルムアミド					
DMF :		N,N-dimethylformamide					
DMSO	:	ジメチルスルホキシド					
DMSO	:	dimethyl sulfoxide					
ノプロピル)カルボジイミド		[nopuopiru]) carbodiimide					
WSC : 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩		WSC : 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide acetate					
¹ H-NMR : プロトン核磁気共鳴(通常フリー体を CDCl ₃ 中で測定した。)		¹H-nmr :proton nuclear magnetic resonance (free compound was measured usually in CDCl ₃ .)					
IR : 赤外吸収スペクトル							

【0138】

またアミノ酸に関し光学異性体があり得る場合は、特に明示しなければ1体を示すものとする。

[0138]

In addition case optical isomer is possible in regard to amino acid, if especially it does not state clearly, show L isomer.

Page 114 Paterra® InstantMT® Machine Translation (U.S. Pat. Ser. No. 6,490,548; Pat. Pending Ser. No. 10/367,296)

G	: グアニン			
G	: guanine			
C	: シトシン			
C	: cytosine			
RNA	: リボ核酸			
RNA	: ribonucleic acid			
mRNA	: メッセンジャーリボ核酸			
mRNA	: messenger ribonucleic acid			
dATP	: デオキシアデノシン三リン酸			
dATP	: deoxyadenosine triphosphoric acid			
dTTP	: デオキシチミジン三リン酸			
dTTP	: deoxy thymidine triphosphoric acid			
dGTP	: デオキシグアノシン三リン酸			
dGTP	: deoxyguanosine triphosphoric acid			
dCTP	: デオキシシチジン三リン酸			
dCTP	: deoxy cytidine triphosphoric acid			
ATP	: アデノシン三リン酸			
ATP	: adenosine triphosphate			
EDTA	: エチレンジアミン四酢酸			
EDTA	: ethylenediamine tetraacetic acid			
SDS	: ドデシル硫酸ナトリウム			
SDS	: sodium dodecyl sulfate			
EIA	: エンザイムイムノアッセイ			
EIA	: enzyme immunoassay			

Gly	:グリシン			
Gly	:glycine			
Ala	:アラニン			
Ala	:alanine			
Val	:バリン			
Val	:valine			
Leu	:ロイシン			
Leu	:leucine			
Ile	:イソロイシン			
Ile	:isoleucine			
Ser	:セリン			
Ser	:serine			
Thr	:スレオニン			
Thr	:threonine			
Cys	:システイン			
Cys	:cysteine			
Met	:メチオニン			
Met	:methionine			
Glu	:グルタミン酸			
Glu	:glutamic acid			
Asp	:アスパラギン酸			
Asp	:aspartic acid			
Lys	:リジン			
Lys	:lysine			

Arg	: アルギニン			
Arg	: arginine			
His	: ヒスチジン			
His	: histidine			
Phe	: フェニルアラニン			
Phe	: phenylalanine			
Tyr	: チロシン			
Tyr	: tyrosine			
Trp	: トリプトファン			
Trp	: tryptophan			
Pro	: プロリン			
Pro	: proline			
Asn	: アスパラギン			
Asn	: asparagine			
Gln	: グルタミン			
Gln	: glutamine			
pGlu	: ピログルタミン酸			
PGL	: pyroglutamic acid			
Me	: メチル基			
Me	: methyl group			
Et	: エチル基			
Et	: ethyl group			
Bu	: ブチル基			
Bu	: butyl group			

Ph	:フェニル基				
PH	:phenyl group				

サミド基

[samido] Basis

【0139】

[0139]

また、本明細書中で繁用される置換基、保護基
および試薬を下記の記号で表記する。

In addition, in this specification for complexity substituent,
protecting group and reagent which are done transcription are
done with below-mentioned signal.

Tos :p-トルエンスルホニル

Tos :p- toluene sulfonyl

CHO :ホルミル

CHO :formyl

Bzl :ベンジル

Bzl :benzyl

Cl2Bzl	: 2, 6-ジクロロベンジル	
C l2 Bzl	: 2 and 6 -di chloro benzyl	
Bom	:ベンジルオキシメチル	
Bom	:benzyloxy methyl	
Z	:ベンジルオキシカルボニル	
Z	:benzyloxycarbonyl	

ル

jp11

Br-Z :2-ブロモベンジルオキシカルボニル

Br-Z :2- bromo benzyloxycarbonyl

Boc	:t	ーブトキシカルボニル	
Boc	:T	-butoxy carbonyl	
DNP	:ジニトロフェノール		
DNP	:di nitro phenol		
Trt	:トリチル		
Trt	:trityl		
Bum	:t	ーブトキシ	メチル
Bum	:T	-butoxy	methyl
ボニル			

synthetic DNA which is used for screening of cDNA which {Sequence Number :12 } human SLC-1 (L) code is done is shown

〔配列番号:13〕ヒト SLC-1(L)をコードする cDNA のスクリーニングに使用した合成 DNA を示す。

〔配列番号:14〕5'側に Sal I 認識配列が付加され、また 3'側に Spe I 認識配列が付加されたヒト SLC-1(S) cDNA の全塩基配列を示す。

〔配列番号:15〕5'側に Sal I 認識配列が付加され、また 3'側に Spe I 認識配列が付加されたヒト SLC-1(L) cDNA の全塩基配列を示す。

〔配列番号:16〕ヒト SLC-1(S) 発現 CHO 細胞およびヒト SLC-1(L) 発現 CHO 細胞の各クローンにおける SLC-1mRNA の発現量を測定するために使用したリボプローブ(riboprobe)を示す。

【0141】

後述の参考例 1-6 で得られた配列番号:9 で表される塩基配列をコードする DNA を含むプラスミドによる形質転換体 Escherichia coli DH10B/phSLC1L8 は、平成 11 年 2 月 1 日から通商産業省工業技術院生命工学工業技術研究所(NIBH)に寄託番号 FERM BP-6632 として、平成 11 年 1 月 21 日から財団法人・発酵研究所(IFO)に寄託番号 IFO 16254 として寄託されている。

【0142】

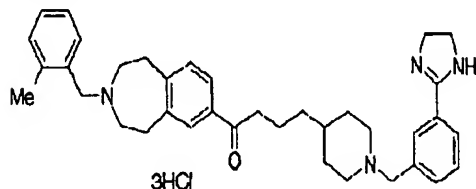
【実施例】

参考例 1

自体公知の方法(WO98/46590 等に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法)にしたがって、下記化合物を得た。

1)4-[1-[[3-(4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル)フェニル]メチル]-4-ピペリジニル]-1-[3-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-ブタノン 3 塩酸塩

【化 83】



shown.

synthetic DNA which is used for screening of cDNA which {Sequence Number :13 } human SLC-1 (L) code is done is shown.

{Sequence Number :14 } Sal I recognition sequence is added by 5 ' side , entire base sequence of human SLC-1 (S) cDNA where in addition Spe I recognition sequence is added to 3 ' side is shown.

{Sequence Number :15 } Sal I recognition sequence is added by 5 ' side , entire base sequence of human SLC-1 (L) cDNA where in addition Spe I recognition sequence is added to 3 ' side is shown.

{Sequence Number :16 } human SLC-1 (S) revelation CHO cell and amount of expression of SLC-1mRNA in each clone of human SLC-1 (L) revelation CHO cell riboprobe (riboprobe) which is used in order to measure is shown.

【0141】

From 1999 January 21 days deposit has been done with plasmid which includes DNA which nucleotide sequence which is displayed with Sequence Number :9 which is acquired with later mentioned Reference Example 1- 6 in Zaidan Hojin *fermentation research laboratory (IFO) as deposit number IFO 16254 code is done transformed host Escherichia coli DH10B/phSLC1L8 from 1999 February 1 day in Ministry of International Trade and Industry Agency of Industrial Science and Technology National Institute of Bioscience and Human-Technology (NIBH) as deposit number FERM BP-6632.

【0142】

【Working Example(s)】

Reference Example 1

Following to itself known method (Method of stating in WO 98/46590 etc. Or method which corresponds to this), it acquired below-mentioned compound .

1) 4 - [1 - [[3 - (4 and 5 -dihydro -1H-2- imidazolyl) phenyl] methyl] - 4 -bipyridinyl] - 1 - [3 - [(2 -methylphenyl) methyl] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl] - 1 -butanone 3acetate

【Chemical Formula 83】

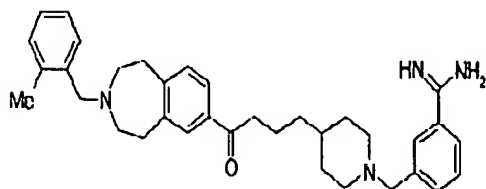
無色粉末。

融点 183-185 deg C.

¹H NMR (CDCl₃, free base) δ 1.10-1.40 (5H, m), 1.60-1.80 (4H, m), 1.80-2.00 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.55-2.70 (4H, m), 2.75-3.00 (9H, m), 3.49 (2H, s), 3.54 (2H, s), 3.78 (4H, s), 7.10-7.20 (4H, m), 7.25-7.45 (3H, m), 7.60-7.75 (4H, m).

2)3-[[4-[4-[3-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-4-オキソブチル]-1-ピペリジニル]メチル]-1-ベンゼンカルボキシイミダミド

【化 84】



無色結晶。

融点 150-152 deg C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.10-1.40 (5H, m), 1.60-1.82 (4H, m), 1.84-2.05 (5H, m), 2.39 (3H, s), 2.55-2.70 (4H, m), 2.74-3.02 (8H, m), 3.45-3.60 (4H, m), 7.10-7.37 (5H, m), 7.40-7.80 (6H, m).
元素分析値 C₃₅H₄₄N₄O·3H₂O として

colorless powder .

melting point 183-185 deg C.

¹H nmr (CDCl₃, free base);δ 1.10 - 1.40 (5 H, m), 1.60 - 1.80 (4 H, m), 1.80 - 2.00 (2 H, m), 2.39 (3 H, s),2.55 - 2.70 (4 H, m), 2.75 - 3.00 (9 H, m), 3.49 (2 H, s), 3.54 (2 H, s), 3.78 (4 H, s), 7.10 - 7.20(4 H, m), 7.25 - 7.45 (3 H, m), 7.60 - 7.75 (4 H, m).

2) 3 - [[4 - [4 - [3 - [(2 -methylphenyl) methyl] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl] - 4 -oxo butyl] - 1 -bipyridinyl] methyl] - 1 -benzene carboxy imidamide

[Chemical Formula 84]

colorless crystal .

melting point 150-152 deg C.

¹H nmr (CDCl₃);δ 1.10 - 1.40 (5 H, m), 1.60 - 1.82 (4 H, m), 1.84 - 2.05 (5 H, m), 2.39 (3 H, s),2.55 - 2.70 (4 H, m), 2.74 - 3.02 (8 H, m), 3.45 - 3.60 (4 H, m), 7.10 - 7.37 (5 H, m), 7.40 - 7.80 (6 H, m).elemental analysis values
C₃₅H₄₄N₄O·3H₂O doing

計算値:				C,	71.15;	H,	8.53;	N,	9.48.
calculated value :				C,	71.15 ;	H,	8.53 ;	N,	9.48 .
実	値	値		C,	71.52;	H,	8.19;	N,	8.98.
Truth	Isao value	Value		C,	71.52 ;	H,	8.19 ;	N,	8.98 .

【0143】

参考例 2

t-ブチル 4-[3-[[2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ]プロピル]-1-ピペリジンカルボキシレート

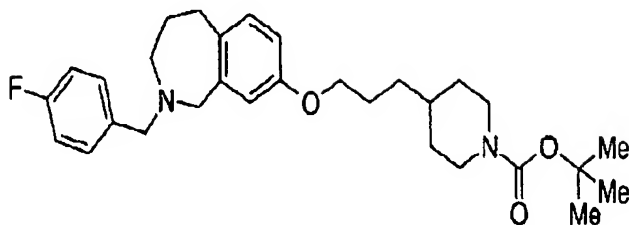
【化 85】

【0143】

Reference Example 2

t-butyl 4- [3 - [[2 - [(4 -fluorophenyl) methyl] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine -8-yl] oxy] propyl] - 1 -piperidine carboxylate

[Chemical Formula 85]



1) 4-フルオロベンジルクロリド(2.87ml)を、8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン(3.89g)、炭酸カリウム(4.0g)とヨウ化カリウム(触媒量)のエタノール(150ml)懸濁液に室温で滴下した。

混合物を3時間加熱還流し、溶媒を減圧下留去した後、残渣を水-酢酸エチルに溶かし、酢酸エチルで抽出した。

抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。

得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;ヘキサン-酢酸エチル=4:1)により精製して、2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン(5.52g)を無色油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.60-1.80 (2H, m), 2.80-2.95 (2H, m), 3.10 (2H, t-like, J=5.2 Hz), 3.50 (2H, s), 3.75 (2H, s), 3.82 (2H, s), 6.49 (1H, d, J=2.8Hz), 6.69 (1H, dd, J=2.8, 8.2Hz), 6.90-7.10 (3H, m), 7.20-7.30 (2H, m).

2) 上記 1)で得た 2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン(5.32g)と48%臭化水素酸溶液(80ml)の混合物を140 deg C で2時間攪拌した。

室温まで冷却後、氷冷下で8規定水酸化ナトリウム水溶液を用いて弱アルカリ性(pH 約 10)とし、酢酸エチルで2回抽出した。

抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去して、2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-8-ヒドロキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン(5.69g)を無色粉末として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.65-1.80 (2H, m), 2.70-2.85 (2H, m), 3.04 (2H, t-like, J=5.2 Hz), 3.54 (2H, s), 3.71 (2H, s), 6.24 (1H, d, J=2.6Hz), 6.55 (1H, dd, J=2.2, 8.0Hz), 6.91 (1H, d, J=8.0Hz), 7.20-7.35 (5H, m).

1) 4-fluoro benzyl chloride (2.87 ml), 8-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepine (3.89 g), potassium carbonate (4.0 g) with was dripped to the ethanol (150 ml) suspension of potassium iodide (catalyst amount) with room temperature.

3 hours heating and refluxing it did mixture, after under vacuum removing solvent, it melted residue in water-ethylacetate, extracted with ethylacetate.

extracted liquid was washed with saturated saline, after drying, solvent under the vacuum was removed with anhydrous magnesium sulfate.

Refining residue which it acquires with silica gel column chromatography (developing solvent; hexane-ethylacetate =4:1), 2-[(4-fluorophenyl)methyl]-8-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepine it acquired (5.52 g) as colorless oil.

¹H nmr (CDCl₃); δ 1.60 - 1.80 (2 H, m), 2.80 - 2.95 (2 H, m), 3.10 (2 H, t-like, J=5.2 Hz), 3.50 (2 H, s), 3.75 (2 H, s), 3.82 (2 H, s), 6.49 (1 H, d, J=2.8Hz), 6.69 (1 H, dd, J=2.8, 8.2Hz), 6.90 - 7.10 (3 H, m), 7.20 - 7.30 (2 H, m).

2) Description above 1) So 2 it acquires - [(4-fluorophenyl)methyl]-8-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepine (5.32 g) with the mixture of 48% hydrobromic acid solution (80 ml) 2 hours was agitated with 140 deg C.

To room temperature after cooling, weakly alkaline (pH approximately 10) with it did with under ice cooling making use of 8 rule sodium hydroxide water solution, twice extracted with ethylacetate.

You washed extracted liquid with saturated saline, after drying, under vacuum removed solvent with anhydrous magnesium sulfate, 2-[(4-fluorophenyl)methyl]-8-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepine you acquired the (5.69 g) as colorless powder.

¹H nmr (CDCl₃); δ 1.65 - 1.80 (2 H, m), 2.70 - 2.85 (2 H, m), 3.04 (2 H, t-like, J=5.2 Hz), 3.54 (2 H, s), 3.71 (2 H, s), 6.24 (1 H, d, J=2.6Hz), 6.55 (1 H, dd, J=2.2, 8.0Hz), 6.91 (1 H, d, J=8.0Hz), 7.20 - 7.35 (5 H, m).

3) 上記 2) で得た 2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-8-ヒドロキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン(5.0g)と t-ブチル 4-(3-ヨードプロピル)-1-ピペリジンカルボキシレート(6.3g)の N,N-ジメチルホルムアミド(80ml)溶液に、炭酸カリウム(10.0g)を加え、80 deg C で 12 時間攪拌した。

溶媒を減圧下留去した後、残渣を水-酢酸エチルに溶かし、酢酸エチルで抽出した。

抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。

得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;ヘキサン-酢酸エチル=19:1)により精製して、表題化合物(7.2g)を無色油状物として得た。

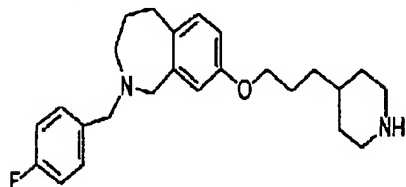
¹H NMR (CDCl₃) δ 1.00-1.25 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.60-1.90 (7H, m), 2.55-2.80 (2H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 3.08 (2H, t-like, J = 5.4Hz), 3.48 (2H, s), 6.70-6.80 (2H, m), 3.80 (2H, s), 3.87 (2H, t, J = 6.4Hz), 4.00-4.20 (2H, m), 6.48 (1H, d, J = 2.6Hz), 6.67 (1H, dd, J = 8.0, 2.6Hz), 6.90-7.10 (3H, m), 7.20-7.30 (2H, m).

[0144]

参考例 3

2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-8-[3-(4-ピペリジン)プロポキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

[化 86]



参考例 2 で得た t-ブチル 4-[3-[[2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ]プロピル]-1-ピペリジンカルボキシレート(7.1g)の酢酸エチル溶液(30ml)に 4 規定塩化水素-酢酸エチル溶液(100ml)を室温にて加え、2 時間攪拌した。

溶媒を減圧下留去した後、残渣を炭酸カリウム水溶液でアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出した。

抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水炭酸カリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去することにより、

3) Description above 2) So 2 it acquires - [(4 -fluorophenyl) methyl] - 8 -hydroxy -2, 3, 4, 5-tetrahydro -1H-2- benz azepine (5.0 g) with the t-butyl 4- (3 -iodo propyl) - 1 -piperidine carboxylate to N, N- dimethylformamide (80 ml) solution of (6.3 g), 12 hours itagitated with 80 deg C including potassium carbonate (10.0 g).

After under vacuum removing solvent , it melted residue in thewater -ethylacetate , extracted with ethylacetate .

extracted liquid was washed with saturated saline , after drying, solvent under the vacuum was removed with anhydrous magnesium sulfate .

Refining residue which it acquires with silica gel column chromatography (developing solvent ;hexane -ethylacetate =19:1) , it acquired title compound (7.2 g) as colorless oil .

¹H nmr (CDCl₃) ;de 1.00 - 1.25 (2 H, m) , 1.46 (9 H, s) , 1.60 - 1.90 (7 H, m) , 2.55 - 2.80 (2 H, m) , 2.80 - 2.90 (2 H, m) , 3.08 (2 H, t-like, J = 5.4Hz) , 3.48 (2 H, s) , 6.70 - 6.80 (2 H, m) , 3.80 (2 H, s) , 3.87 (2 H, t, J = 6.4Hz) , 4.00 - 4.20 (2 H, m) , 6.48 (1 H, d, J = 2.6Hz) , 6.67 (1 H, dd, J = 8.0, 2.6Hz) , 6.90 - 7.10 (3 H, m) , 7.20 - 7.30 (2 H, m) .

[0144]

Reference Example 3

2 - [(4 -fluorophenyl) methyl] - 8 - [3 - (4 -bipyridinyl) propoxy] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine

[Chemical Formula 86]

t-butyl 4- which is acquired with Reference Example 2 [3 - [[2 - [(4 -fluorophenyl) methyl] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine -8-yl] oxy] propyl] - 1 -piperidine carboxylate it added 4 rule hydrogen chloride -ethylacetate solution (100 ml) to ethylacetate solution (30 ml) of (7.1 g) with room temperature , 2 hours agitated.

After under vacuum removing solvent , with aqueous potassium carbonate solution it designated residue as alkalinity , extracted with ethylacetate .

You acquired title compound (5.1 g) you washed extracted liquid with saturated saline , afterdrying, by under vacuum

表題化合物(5.1g)を mp 88-89 deg C の無色結晶として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.00-1.25 (2H, m), 1.30-1.50 (2H, m), 1.60-1.85 (7H, m), 1.90-2.10 (1H, br), 2.50-2.70 (2H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 3.00-3.20 (4H, m), 3.49 (2H, s), 3.81 (2H, s), 3.87 (2H, t, J = 6.4Hz), 6.48 (1H, d, J = 2.6Hz), 6.67 (1H, dd, J = 8.0, 2.6Hz), 6.90-7.10 (3H, m), 7.20-7.30 (2H, m).

removing solvent with anhydrous potassium carbonate, as the colorless crystal of mp 88-89 deg C.

¹H nmr (CDCl₃); δ 1.00 - 1.25 (2 H, m), 1.30 - 1.50 (2 H, m), 1.60 - 1.85 (7 H, m), 1.90 - 2.10 (1 H, br), 2.50 - 2.70 (2 H, m), 2.80 - 2.90 (2 H, m), 3.00 - 3.20 (4 H, m), 3.49 (2 H, s), 3.81 (2 H, s), 3.87 (2 H, t, J = 6.4Hz), 6.48 (1 H, d, J = 2.6Hz), 6.67 (1 H, dd, J = 8.0, 2.6Hz), 6.90 - 7.10 (3 H, m), 7.20 - 7.30 (2 H, m).

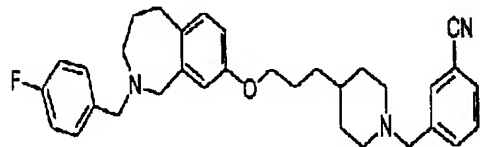
元素分析値	C ₂₄ H ₃₃ FN ₂ O•0.5H ₂ O	として
elemental analysis values	C ₂₄ H ₃₃ FN ₂ O•0.5H ₂ O	With doing
計算値: C,	74.04; H, 8.45; N,	6.91.
calculated value : C,	74.04 ; H, 8.45; N,	6.91 .
実験値: C,	73.82; H, 8.10; N,	6.74.
experimental value : C,	73.82 ; H, 8.10; N,	6.74 .

【0145】

参考例 4

8-[3-[1-[(3-シアノフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]プロポキシ]-2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化 87】



参考例 2 で得た 2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-8-[3-(4-ピペリジニル)プロポキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン(500mg)と炭酸カリウム(500mg)のアセトニトリル(25ml)懸濁液に、α-ブromo-m-トルニトリル(198mg, 0.83mmol)を室温で滴下した。

混合物を室温で 10 時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した後、残渣を水-酢酸エチルに溶かし、酢酸エチルで抽出した。

抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。

得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;ヘキサン-酢酸エチル=4:1)により

【0145】

Reference Example 4

8 - [3 - [1 - [(3 -cyanophenyl) methyl] - 4 -bipyridinyl] propoxy] - 2 - [(4 -fluorophenyl) methyl] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine

[Chemical Formula 87]

2 it acquires with Reference Example 2 - [(4 -fluorophenyl) methyl] - 8 - [3 - (4 -bipyridinyl) propoxy] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine (500 mg)with in acetonitrile (25 ml) suspension of potassium carbonate (500 mg), the; al -bromo -m-tolunitrile (198 mg , 0.83mmol) wasdripped with room temperature .

10 hours it agitated mixture with room temperature , after under vacuum removing solvent , it melted residue in water -ethylacetate , extractedwith ethylacetate .

extracted liquid was washed with saturated saline , after drying, solvent under the vacuum was removed with anhydrous magnesium sulfate .

Refining residue which it acquires with silica gel column chromatography (developing solvent ;hexane -ethylacetate

精製して、表題化合物のフリー塩基体(356mg)を mp 97-98 deg C の無色結晶として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.10-1.45 (4H, m), 1.50-1.80 (7H, m), 1.85-2.05 (2H, m), 2.75-2.90 (4H, m), 3.09 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.49 (4H, s), 3.81 (2H, s), 3.87 (2H, t, J = 6.4 Hz), 6.48 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.67 (1H, dd, J = 8.3, 2.6 Hz), 6.95-7.10 (3H, m), 7.20-7.30 (2H, m), 7.40 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.50-7.60 (2H, m), 7.65 (1H, s).

=4 : 1), it acquired free base body (356 mg) of title compound as colorless crystal of mp 97-98 deg C.

¹H nmr (CDCl₃); δ 1.10 - 1.45 (4 H, m), 1.50 - 1.80 (7 H, m), 1.85 - 2.05 (2 H, m), 2.75 - 2.90 (4 H, m), 3.09 (2 H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.49 (4 H, s), 3.81 (2 H, s), 3.87 (2 H, t, J = 6.4 Hz), 6.48 (1 H, d, J = 2.6 Hz), 6.67 (1 H, dd, J = 8.3, 2.6 Hz), 6.95 - 7.10 (3 H, m), 7.20 - 7.30 (2 H, m), 7.40 (1 H, t, J = 7.4 Hz), 7.50 - 7.60 (2 H, m), 7.65 (1 H, s).

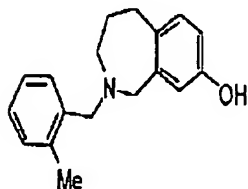
元素分析値	C33H38FN3O として		
elemental analysis values	C33H38FN3O doing		
計算値: C,	77.46; H, 7.49;	N,	8.21.
calculated value : C,	77.46 ; H, 7.49;	N,	8.21 .
実験値: C,	77.30; H, 7.57;	N,	8.21.
experimental value : C,	77.30 ; H, 7.57;	N,	8.21 .

【0146】

参考例 5

8-ヒドロキシ-2-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化 88】



1) α-ブromo-o-キシレン(3.16ml)と 8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン(3.80g)を用いて、参考例 2 の 1)と同様の操作を行うことにより、8-メトキシ-2-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン(4.63g)を無色油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.60-1.70 (2H, m), 2.19 (3H, s), 2.78 (2H, t-like, J = 5.4 Hz), 3.00 (2H, t-like, J = 5.4 Hz), 3.41 (2H, s), 3.67 (3H, s), 3.73 (2H, s), 6.46 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.60 (1H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 6.98 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.00-7.20 (4H, m).

2) 上記 1)で得た 8-メトキシ-2-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼ

【0146】

Reference Example 5

8 -hydroxy -2- [(2 -methylphenyl) methyl] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine

[Chemical Formula 88]

1) The;al -bromo -o-xylene (3.16 ml) with 8 -methoxy -2, 3, 4, 5-tetrahydro -1H-2- benz azepine making use of (3.80 g), Reference Example 2 1)with by operating in same way, 8 -methoxy -2- [(2 -methylphenyl) methyl] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine it acquired (4.63 g) as colorless oil .

¹H nmr (CDCl₃); δ 1.60 - 1.70 (2 H, m), 2.19 (3 H, s), 2.78 (2 H, t-like, J = 5.4 Hz), 3.00 (2 H, t-like, J = 5.4 Hz), 3.41 (2 H, s), 3.67 (3 H, s), 3.73 (2 H, s), 6.46 (1 H, d, J = 2.6 Hz), 6.60 (1 H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 6.98 (1 H, d, J = 8.0 Hz), 7.00 - 7.20 (4 H, m).

2) Description above 1) By operating in same way so 8 -methoxy -2- where it acquires [(2 -methylphenyl) methyl] -

ピン(4.63g)を用いて、参考例 2 の 2)と同様の操作を行うことにより、8-ヒドロキシ-2-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン(4.37g)を無色油状物として得た。

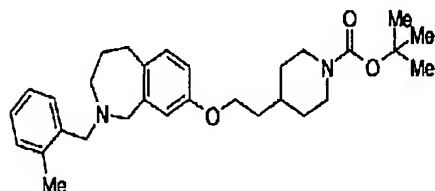
¹H NMR (CDCl₃) δ 1.75-1.85 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.80 (2H, t-like, J = 5.0 Hz), 3.03 (2H, t-like, J = 5.0 Hz), 3.48 (2H, s), 3.70 (2H, s), 6.19 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.46 (1H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 6.88 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.00-7.30 (4H, m).

【0147】

参考例 6

t-ブチル 4-[2-[[2-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート

【化 89】



参考例 5 で得た、8-ヒドロキシ-2-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン(3.94g)を用いて、参考例 2 の 3)と同様の操作を行うことにより、表題化合物(4.81g)を粘稠な油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.05-1.30 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.60-1.80 (7H, m), 2.28 (3H, s), 2.60-2.80 (2H, m), 2.86 (2H, t-like, J = 5.4 Hz), 3.07 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.49 (2H, s), 3.81 (2H, s), 3.95 (2H, t, J = 5.8 Hz), 4.00-4.20 (2H, m), 6.54 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.67 (1H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 7.05 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.10-7.30 (4H, m).

【0148】

参考例 7

2-[(2-メチルフェニル)メチル]-8-[2-(4-ピペリジニル)エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化 90】

2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine making use of (4.63 g), the Reference Example 2 2) with, 8 -hydroxy -2- [(2 -methylphenyl) methyl] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine it acquired (4.37 g)as colorless oil .

¹H nmr (CDCl₃); δ 1.75 - 1.85 (2 H, m), 2.26 (3 H, s), 2.80 (2 H, t-like, J = 5.0 Hz), 3.03 (2 H, t-like, J = 5.0 Hz), 3.48 (2 H, s), 3.70 (2 H, s), 6.19 (1 H, d, J = 2.6 Hz), 6.46 (1 H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 6.88 (1 H, d, J = 8.0 Hz), 7.00 - 7.30 (4 H, m).

【0147】

Reference Example 6

t-butyl 4- [2 - [[2 - [(2 -methylphenyl) methyl] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine -8-yl] oxy] ethyl] - 1 -piperidine carboxylate

【Chemical Formula 89】

It acquired with Reference Example 5, by operating in same way 8 -hydroxy -2- [(2 -methylphenyl) methyl] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine making use of (3.94 g), Reference Example 2 3) with, itacquired title compound (4.81 g) as viscous oil .

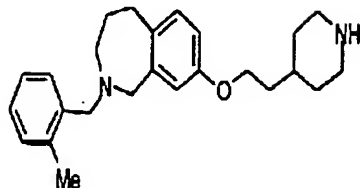
¹H nmr (CDCl₃); δ 1.05 - 1.30 (2 H, m), 1.46 (9 H, s), 1.60 - 1.80 (7 H, m), 2.28 (3 H, s), 2.60 - 2.80 (2 H, m), 2.86 (2 H, t-like, J = 5.4 Hz), 3.07 (2 H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.49 (2 H, s), 3.81 (2 H, s), 3.95 (2 H, t, J = 5.8 Hz), 4.00 - 4.20 (2 H, m), 6.54 (1 H, d, J = 2.6 Hz), 6.67 (1 H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 7.05 (1 H, d, J = 8.0 Hz), 7.10 - 7.30 (4 H, m).

【0148】

Reference Example 7

2 - [(2 -methylphenyl) methyl] - 8 - [2 - (4 -bipyridinyl) ethoxy] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine

【Chemical Formula 90】



参考例 6 で得た t-ブチル 4-[2-[[2-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート(4.81g, 10.1mmol)を用いて、参考例 3 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(3.61g)を mp 74—75 deg C の無色結晶として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.05-1.30 (2H, m), 1.50-1.95 (8H, m), 2.28 (3H, s), 2.50-2.70 (2H, m), 2.86 (2H, t-like, J = 5.4 Hz), 3.00-3.15 (4H, m), 3.46(2H, s), 3.81 (2H, s), 3.94 (2H, t, J = 6.2 Hz), 6.54 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.67 (1H, dd, J = 8.1, 2.6 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.09-7.32 (4H, m).

By doing operation of being similar to Reference Example 3 t-butyl 4- which is acquired with Reference Example 6 [2 - [[2 - [(2 -methylphenyl) methyl] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine -8-yl] oxy] ethyl] - 1 -piperidine carboxylate making use of (4.81 g, 10.1mmol), itacquired title compound (3.61 g) as colorless crystal of mp 74*75 deg C.

¹H nmr (CDCl₃) δ 1.05 - 1.30 (2 H, m), 1.50 - 1.95 (8 H, m), 2.28 (3 H, s), 2.50 - 2.70 (2 H, m), 2.86 (2 H, t-like, J = 5.4 Hz), 3.00 - 3.15 (4 H, m), 3.46 (2 H, s), 3.81 (2 H, s), 3.94 (2 H, t, J = 6.2 Hz), 6.54 (1 H, d, J = 2.6 Hz), 6.67 (1 H, dd, J = 8.1, 2.6 Hz), 7.04 (1 H, d, J = 8.1 Hz), 7.09 - 7.32 (4 H, m).

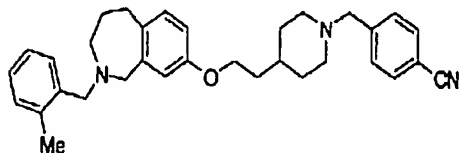
元素分析値	C ₂₅ H ₃₄ N ₂ O として		
elemental analysis values	C ₂₅ H ₃₄ N ₂ O doing		
計算値:C,	79.32; H, 9.05;	N,	7.40.
calculated value :C,	79.32 ; H, 9.05;	N,	7.40 .
実験値:C,	79.00; H, 9.15;	N,	7.32.
experimental value :C,	79.00 ; H, 9.15;	N,	7.32 .

【0149】

参考例 8

8-[2-[1-[(4-シアノフェニル)メチル]-4-ピペリジン]エトキシ]-2-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化 91】



参考例 7 で得た 2-[(2-メチルフェニル)メチル]-8-[2-(4-ピペリジン)エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例

【0149】

Reference Example 8

8 - [2 - [1 - [(4 -cyanophenyl) methyl] - 4 -bipyridinyl] ethoxy] - 2 - [(2 -methylphenyl) methyl] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine

[Chemical Formula 91]

By doing operation of being similar to Reference Example 4 2 it acquires with Reference Example 7 - [(2 -methylphenyl) methyl] - 8 - [2 - (4 -bipyridinyl) ethoxy] - making use of 2,

4と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

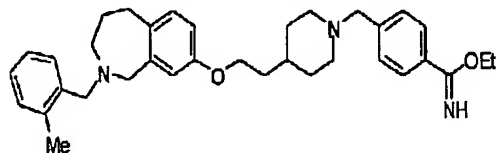
¹H NMR (CDCl₃) δ 1.20-1.80 (9H, m), 1.90-2.05 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.75-2.90 (4H, m), 3.07 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.48 (2H, s), 3.51 (2H, s), 3.80 (2H, s), 3.93 (2H, t, J = 6.4 Hz), 6.54 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.66 (1H, dd, J = 8.2, 2.6 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.10-7.30 (4H, m), 7.44 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.59 (2H, d, J = 8.4 Hz).

【0150】

参考例 9

エチル 4-[[4-[2-[[2-(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ]エチル]-1-ピペリジニル]メチル]-1-ベンゼンカルボキシイミデート

【化 92】



参考例 8 で得た 8-[2-[1-[(4-シアノフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例 97 の 1)と同様の操作を行うことにより、表題化合物を mp 103-104 deg C の無色結晶として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.20-1.85 (9H, m), 1.42 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.90-2.10 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.75-2.90 (4H, m), 3.07 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.48 (2H, s), 3.53 (2H, s), 3.81 (2H, s), 3.93 (2H, t, J = 6.4 Hz), 4.33 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.54 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.66 (1H, dd, J = 8.2, 2.6 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.10-7.30 (4H, m), 7.38 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.69 (2H, d, J = 8.4 Hz).

3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine , itacquired title compound as colorless amorphous condition powder .

¹H nmr (CDCl₃) δ 1.20 - 1.80 (9 H, m), 1.90 - 2.05 (2 H, m), 2.27 (3 H, s), 2.75 - 2.90 (4 H, m), 3.07 (2 H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.48 (2 H, s), 3.51 (2 H, s), 3.80 (2 H, s), 3.93 (2 H, t, J = 6.4 Hz), 6.54 (1 H, d, J = 2.6 Hz), 6.66 (1 H, dd, J = 8.2, 2.6 Hz), 7.04 (1 H, d, J = 8.0 Hz), 7.10 - 7.30 (4 H, m), 7.44 (2 H, d, J = 8.4 Hz), 7.59 (2 H, d, J = 8.4 Hz).

【0150】

Reference Example 9

ethyl 4- [[4 - [2 - [[2 - (2-methylphenyl) methyl] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine -8-yl] oxy] ethyl] - 1 -bipyridinyl] methyl] - 1 -benzene carboxy imidate

【Chemical Formula 92】

By operating in same way 8 it acquires with Reference Example 8 - [2 - [1 - [(4 -cyanophenyl) methyl] - 4 -bipyridinyl] ethoxy] - 2 - [(2 -methylphenyl) methyl] - making use of 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine , Reference Example 97 1) with, itacquired title compound as colorless crystal of mp 103 -104 deg C.

¹H nmr (CDCl₃) δ 1.20 - 1.85 (9 H, m), 1.42 (3 H, t, J = 7.0 Hz), 1.90 - 2.10 (2 H, m), 2.27 (3 H, s), 2.75 - 2.90 (4 H, m), 3.07 (2 H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.48 (2 H, s), 3.53 (2 H, s), 3.81 (2 H, s), 3.93 (2 H, t, J = 6.4 Hz), 4.33 (2 H, q, J = 7.0 Hz), 6.54 (1 H, d, J = 2.6 Hz), 6.66 (1 H, dd, J = 8.2, 2.6 Hz), 7.04 (1 H, d, J = 8.0 Hz), 7.10 - 7.30 (4 H, m), 7.38 (2 H, d, J = 8.4 Hz), 7.69 (2 H, d, J = 8.4 Hz).

元素分析値	C ₃₅ H ₄₅ N ₃ O ₂ ・0.5H ₂ O として	
elemental analysis values	C ₃₅ H ₄₅ N ₃ O ₂ ・0.5H ₂ O doing	
計算値: C,	76.61; H,	8.45; N, 7.29.
calculated value : C,	76.61 ; H,	8.45 ; N, 7.29.
実験値: C,	76.72; H,	8.13; N, 7.61.

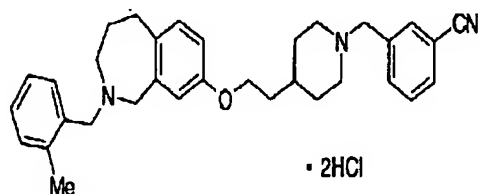
experimental value : C,	76.72 ; H,	8.13 ; N, 7.61.
-------------------------	------------	-----------------

[0151]

参考例 10

2-[(2-メチルフェニル)メチル]-8-[2-[1-(3-シアノフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2 塩酸塩

[化 93]



参考例 7 で得た 2-[(2-メチルフェニル)メチル]-8-[2-(4-ピペリジニル)エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例 4 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た

¹H NMR (CDCl₃, フリー塩基) δ 1.20-1.90 (9H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 2.28(3H, s), 2.75-2.95 (4H, m), 3.07 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.49 (4H, s), 3.81 (2H, s), 3.94 (2H, t, J = 6.2 Hz), 6.54 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.67(1H, dd, J = 8.1, 2.6 Hz), 7.00-7.70 (9H, m).

[0151]

Reference Example 10

2 - [(2 -methylphenyl) methyl] - 8 - [2 - [1 - [(3 -cyanophenyl) methyl] - 4 -bipyridinyl] ethoxy] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine dihydrochloride

[Chemical Formula 93]

By doing operation of being similar to Reference Example 4 2 it acquires with Reference Example 7 - [(2 -methylphenyl) methyl] - 8 - [2 - (4 -bipyridinyl) ethoxy] - making use of 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine , itacquired title compound as colorless amorphous condition powder

¹H nmr (CDCl₃, free base); δ 1.20 - 1.90 (9 H, m), 1.90 - 2.10 (2 H, m), 2.28 (3 H, s), 2.75 - 2.95 (4 H, m), 3.07 (2 H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.49 (4 H, s), 3.81 (2 H, s), 3.94 (2 H, t, J = 6.2 Hz), 6.54 (1 H, d, J = 2.6 Hz), 6.67 (1 H, dd, J = 8.1, 2.6 Hz), 7.00 - 7.70 (9 H, m).

元素分析値	C ₃₃ H ₃₉ N ₃ O·2HCl	・H ₂ O として
elemental analysis values	C ₃₃ H ₃₉ N ₃ O·2HCl	* H ₂ O doing
計算値: C,	67.80; H, 7.41;	N, 7.19.
calculated value : C,	67.80 ; H, 7.41;	N, 7.19.
実験値: C,	67.95; H, 7.57;	N, 7.20.
experimental value : C,	67.95 ; H, 7.57;	N, 7.20.

[0152]

参考例 11

2-[(2-メチルフェニル)メチル]-8-[2-[1-(4-シアノベンゾイル)-4-ピペリジニル]エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 塩酸塩

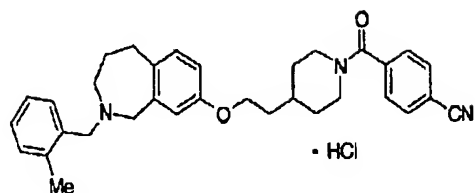
[化 94]

[0152]

Reference Example 11

2 - [(2 -methylphenyl) methyl] - 8 - [2 - [1 - (4 -cyano benzoyl) - 4 -bipyridinyl] ethoxy] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine acetate

[Chemical Formula 94]



参考例 7 で得た 2-[(2-メチルフェニル)メチル]-8-[2-(4-ピペリジニル)エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例 4 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た

¹H NMR (CDCl₃, フリー塩基) δ 1.00-1.50 (2H, m), 1.60-2.00 (7H, m), 2.28(3H, s), 2.70-3.20 (2H, br), 2.80-2.95 (2H, m), 3.07 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.49 (2H, s), 3.50-3.70 (1H, br), 3.81 (2H, s), 3.96 (2H, t, J = 6.0 Hz), 4.60-4.80 (1H, br), 6.54 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.66 (1H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 7.00-7.30 (5H, m), 7.50 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.71 (2H, d, J = 8.0 Hz).

By doing operation of being similar to Reference Example 4 it acquires with Reference Example 7 - [(2-methylphenyl) methyl] - 8 - [2 - (4-bipyridinyl) ethoxy] - making use of 2, 3, 4 and 5-tetrahydro-1H-2-benzazepine, it acquired title compound as colorless amorphous condition powder

¹H nmr (CDCl₃, free base); δ 1.00 - 1.50 (2 H, m), 1.60 - 2.00 (7 H, m), 2.28 (3 H, s), 2.70 - 3.20 (2 H, br), 2.80 - 2.95 (2 H, m), 3.07 (2 H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.49 (2 H, s), 3.50 - 3.70 (1 H, br), 3.81 (2 H, s), 3.96 (2 H, t, J = 6.0 Hz), 4.60 - 4.80 (1 H, br), 6.54 (1 H, d, J = 2.6 Hz), 6.66 (1 H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 7.00 - 7.30 (5 H, m), 7.50 (2 H, d, J = 8.0 Hz), 7.71 (2 H, d, J = 8.0 Hz).

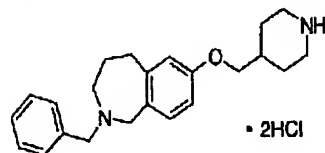
元素分析値	C ₃₃ H ₃₇ N ₃ O ₂ ·HCl		・0.5H ₂ O として	
elemental analysis values	C ₃₃ H ₃₇ N ₃ O ₂ ·HCl		* 0.5 H ₂ O doing	
計算値: C,	71.66; H,	7.11;	N, 7.60.	
calculated value : C,	71.66 ; H,	7.11 ;	N, 7.60.	
実験値: C,	71.39; H,	7.16;	N, 7.61.	
experimental value : C,	71.39 ; H,	7.16 ;	N, 7.61.	

【0153】

参考例 12

2-(フェニルメチル)-7-[(4-ピペリジニル)メトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2 塩酸塩

【化 95】



1) 7-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例 2 と同様の操作を行うことにより、t-ブチル 4-[[2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-7-

【0153】

Reference Example 12

2 - (phenylmethyl) - 7 - [(4-bipyridinyl) methoxy] - 2, 3, 4 and 5-tetrahydro-1H-2-benzazepine dihydrochloride

[Chemical Formula 95]

1) Making use of 7-methoxy-2, 3, 4, 5-tetrahydro-1H-2-benzazepine, by doing operation of being similar to Reference Example 2, t-butyl 4-[[2-(phenylmethyl)-2, 3, 4 and 5-tetrahydro-1H-2-benzazepine-7-yl]oxy methyl] - it

イル]オキシメチル]-1-ピペリジンカルボキシレート
トを mp 103-104° C の無色結晶として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.10-2.10 (7H, m), 1.47 (9H, s), 2.65-2.90 (4H, m), 3.09 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.51 (2H, s), 3.79 (2H, d, J = 7.6 Hz), 3.81 (2H, s), 4.05-4.25 (2H, br), 6.59 (1H, dd, J = 8.2, 2.6 Hz), 6.71 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.84 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.20-7.40 (5H, m).

acquired 1 -piperidine carboxylate as colorless crystal of the
mp 103 -104* .

¹H nmr (CDCl₃); de 1.10 - 2.10 (7 H, m), 1.47 (9 H, s), 2.65 - 2.90 (4 H, m), 3.09 (2 H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.51 (2 H, s), 3.79 (2 H, d, J = 7.6 Hz), 3.81 (2 H, s), 4.05 - 4.25 (2 H, br), 6.59 (1 H, dd, J = 8.2, 2.6 Hz), 6.71 (1 H, d, J = 2.6 Hz), 6.84 (1 H, d, J = 8.2 Hz), 7.20- 7.40 (5 H, m).

元素分析値	C28H38N2O3 として		
elemental analysis values	C28H38N2O₃ ;SB₃ ;SB₃ ;doing		
計算値: C,	74.63; H, 8.50;	N,	6.22.
calculated value : C,	74.63 ; H, 8.50;	N,	6.22 .
実験値: C,	74.56; H, 8.40;	N,	6.43.
experimental value : C,	74.56 ; H, 8.40;	N,	6.43 .

ニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズア
ゼピン-7-イル]オキシメチル]-1-ピペリジンカル
ボキシレートを用いて、参考例 3 と同様の操作
を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉
末として得た。

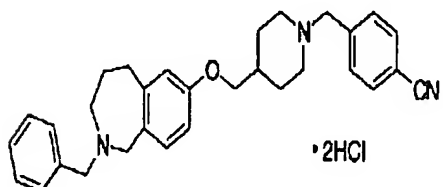
¹H NMR (CDCl₃, フリー塩基) δ 1.15-1.40 (2H, m), 1.65-2.00 (6H, m), 2.64 (2H, dt, J = 8.2, 2.6 Hz), 2.80-2.90 (2H, m), 3.00-3.20 (4H, m), 3.50 (2H, s), 3.76 (2H, d, J = 6.2 Hz), 3.81 (2H, s), 6.59 (1H, dd, J = 8.2, 2.6 Hz), 6.71 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.83 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.20-7.40 (5H, m).

[0154]

参考例 13

2-(フェニルメチル)-7-[[1-[(4-シアノフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]メトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2 塩酸塩

[化 96]



参考例 12 で得た 2-(フェニルメチル)-7-[(4-ピペリ
ジニル)メトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベン

[nirumechiru]) - Making use of 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro
-1H-2- benz azepine -7-yl]oxy methyl]-1- piperidine
carboxylate , by doing operation of being similar to Reference
Example 3, it acquired title compound as colorless amorphous
condition powder .

¹H nmr (CDCl₃, free base); de 1.15 - 1.40 (2 H, m), 1.65 - 2.00 (6 H, m), 2.64 (2 H, dt, J = 8.2, 2.6 Hz), 2.80 - 2.90 (2 H, m), 3.00 - 3.20 (4 H, m), 3.50 (2 H, s), 3.76 (2 H, d, J = 6.2 Hz), 3.81 (2 H, s), 6.59 (1 H, dd, J = 8.2, 2.6 Hz), 6.71 (1 H, d, J = 2.6 Hz), 6.83 (1 H, d, J = 8.2 Hz), 7.20 - 7.40 (5 H, m).

[0154]

Reference Example 13

2 - (phenylmethyl) - 7 - [[1 - [(4 -cyanophenyl) methyl] - 4 -bipyridinyl] methoxy] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine dihydrochloride

[Chemical Formula 96]

By doing operation of being similar to Reference Example 4 2
it acquires with Reference Example 12 - (phenylmethyl) - 7 -

ズアゼピン 2 塩酸塩を用いて、参考例 4 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

¹H NMR (CDCl₃, フリー塩基) δ 1.20-1.55 (2H, m), 1.65-1.90 (5H, m), 1.95-2.15 (2H, m), 2.80-2.95 (4H, m), 3.09 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.51 (2H, s), 3.54 (2H, s), 3.79 (2H, d, J = 6.2 Hz), 3.80 (2H, s), 6.59 (1H, dd, J = 8.2, 2.6 Hz), 6.71 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.83 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.20-7.40 (5H, m), 7.45 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.60 (2H, d, J = 8.4 Hz).

[(4 -bipyridinyl) methoxy] - making use of 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine dihydrochloride , itacquired title compound as colorless amorphous condition powder .

¹H nmr (CDCl₃, free base);de 1.20 - 1.55 (2 H, m), 1.65 - 1.90 (5 H, m), 1.95 - 2.15 (2 H, m), 2.80 - 2.95 (4 H, m), 3.09 (2 H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.51 (2 H, s), 3.54 (2 H, s), 3.79 (2 H, d, J = 6.2 Hz), 3.80 (2 H, s), 6.59 (1 H, dd, J = 8.2, 2.6 Hz), 6.71(1 H, d, J = 2.6 Hz), 6.83 (1 H, d, J = 8.2 Hz), 7.20 - 7.40 (5 H, m), 7.45 (2 H, d, J = 8.4 Hz), 7.60 (2 H, d, J = 8.4 Hz).

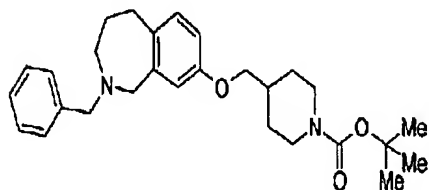
元素分析値	C ₃₁ H ₃₅ N ₃ O·2HCl·1.5H ₂ O として		
elemental analysis values	C ₃₁ H ₃₅ N ₃ O*2HCl *1.5H ₂ O doing		
計算値: C,	65.83; H, 7.13;	N, 7.43.	
calculated value : C,	65.83 ; H, 7.13;	N, 7.43.	
実験値: C,	65.90; H, 7.22;	N, 7.37.	
experimental value : C,	65.90 ; H, 7.22;	N, 7.37.	

【0155】

参考例 14

t-ブチル 4-[[2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシメチル]-1-ピペリジンカルボキシレート

【化 97】



8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例 2 および参考例 8 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を mp 116-118° C の無色結晶として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.10-1.40 (2H, m), 1.47 (9H, s), 1.50-2.00 (5H, m), 2.65-2.90 (4H, m), 3.09 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.54 (2H, s), 3.73 (2H, d, J = 6.2 Hz), 3.82 (2H, s), 4.05-4.25 (2H, br), 6.49 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.65 (1H, dd, J = 8.2, 2.4 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.20-7.40 (5H, m).

【0155】

Reference Example 14

t-butyl 4-[[2-(phenylmethyl)-2,3,4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine -8-yl] oxy methyl] - 1 -piperidine carboxylate

【Chemical Formula 97】

Making use of 8-methoxy -2, 3, 4, 5-tetrahydro -1H-2- benz azepine , by sequential doing operation of beingsimilar to Reference Example 2 and Reference Example 8, it acquired title compound as colorless crystal of mp 116-118* .

¹H nmr (CDCl₃);de 1.10 - 1.40 (2 H, m), 1.47 (9 H, s), 1.50 - 2.00 (5 H, m), 2.65 - 2.90 (4 H, m), 3.09 (2 H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.54 (2 H, s), 3.73 (2 H, d, J = 6.2 Hz), 3.82 (2 H, s), 4.05 - 4.25 (2 H, br), 6.49 (1 H, d, J = 2.4 Hz), 6.65 (1 H, dd, J = 8.2, 2.4 Hz), 7.04 (1 H, d, J = 8.2 Hz), 7.20 - 7.40 (5 H, m).

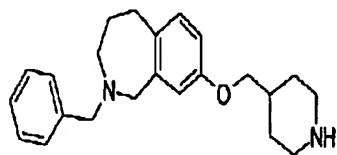
元素分析値	C ₂₈ H ₃₈ N ₂ O ₃ として		
elemental analysis values	C ₂₈ H ₃₈ N ₂ O<lt;SB>3</SB> doing		
計算値: C,	74.63; H, 8.50;	N,	6.22.
calculated value : C,	74.63 ; H, 8.50;	N,	6.22 .
実験値: C,	74.44; H, 8.55;	N,	6.10.
experimental value : C,	74.44 ; H, 8.55;	N,	6.10 .

【0156】

参考例 15

2-(フェニルメチル)-8-[(4-ピペリジニル)メトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2 塩酸塩

【化 98】



参考例 14 で得た t-ブチル 4-[[2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシメチル]-1-ピペリジンカルボキシレートを用いて、参考例 3 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を mp 103-105° C の無色結晶として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.15-1.40 (2H, m), 1.65-2.00 (6H, m), 2.65 (2H, dt, J = 8.2, 2.6 Hz), 2.80-2.90 (2H, m), 3.00-3.20 (4H, m), 3.54 (2H, s), 3.72 (2H, d, J = 5.8 Hz), 3.83 (2H, s), 6.51 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.67 (1H, dd, J = 8.2, 2.6 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.20-7.40 (5H, m).

【0156】

Reference Example 15

2 - (phenylmethyl) - 8 - [(4 -bipyridinyl) methoxy] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine dihydrochloride

[Chemical Formula 98]

By doing operation of being similar to Reference Example 3 t-butyl 4- which is acquired with Reference Example 14 [[2 - (phenylmethyl) - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine -8-yl] oxy methyl] - making use of 1 -piperidine carboxylate , it acquired title compound as colorless crystal of mp 103 -105* .

¹H nmr (CDCl₃); δ 1.15 - 1.40 (2 H, m), 1.65 - 2.00 (6 H, m), 2.65 (2 H, dt, J = 8.2, 2.6 Hz), 2.80 - 2.90 (2 H, m), 3.00 - 3.20 (4 H, m), 3.54 (2 H, s), 3.72 (2 H, d, J = 5.8 Hz), 3.83 (2 H, s), 6.51 (1 H, d, J = 2.6 Hz), 6.67 (1 H, dd, J = 8.2, 2.6 Hz), 7.04 (1 H, d, J = 8.2 Hz), 7.20 - 7.40 (5 H, m).

元素分析値	C ₂₃ H ₃₀ N ₂ O · 2HCl	・H ₂ O	と		て
elemental analysis values	C ₂₃ H ₃₀ N ₂ O*2HCl	* H ₂ O	With		*

計算値: C, 62.58; H, 7.76; N, 6.35.

calculated value : C, 62.58; H, 7.76; N, 6.35.

実験値: C, 62.64; H, 8.03; N, 6.07.

experimental value : C, 62.64; H, 8.03; N, 6.07.

【0157】

参考例 16

2-(フェニルメチル)-8-[[1-[(4-シアノフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]メトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ

【0157】

Reference Example 16

2 - (phenylmethyl) - 8 - [[1 - [(4 -cyanophenyl) methyl] - 4 -bipyridinyl] methoxy] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2-

-1H-2-ベンズアゼピン 2 塩酸塩

benz azepine dihydrochloride

【化 99】

[Chemical Formula 99]



参考例 15 で得た 2-(フェニルメチル)-8-[(4-ピペリジニル)メトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2 塩酸塩を用いて、参考例 4 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を mp 105-107° C の無色結晶として得た。

By doing operation of being similar to Reference Example 4 2 it acquires with Reference Example 15 - (phenylmethyl) - 8 - [(4 -bipyridinyl) methoxy] - making use of 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine dihydrochloride , itacquired title compound as colorless crystal of mp 105-107* .

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.20-1.55 (2H, m), 1.60-1.90 (5H, m), 1.95-2.15 (2H, m), 2.80-2.95 (4H, m), 3.09 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.54 (4H, s), 3.74 (2H, d, J = 6.0 Hz), 3.83 (2H, s), 6.50 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.66 (1H, dd, J = 8.2, 2.6 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.20-7.35 (5H, m), 7.45 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.61 (2H, d, J = 8.2 Hz).

¹H nmr (CDCl₃); de 1.20 - 1.55 (2 H, m), 1.60 - 1.90 (5 H, m), 1.95 - 2.15 (2 H, m), 2.80 - 2.95 (4 H, m), 3.09 (2 H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.54 (4 H, s), 3.74 (2 H, d, J = 6.0 Hz), 3.83 (2 H, s), 6.50 (1 H, d, J = 2.6 Hz), 6.66 (1 H, dd, J = 8.2, 2.6 Hz), 7.04 (1 H, d, J = 8.2 Hz), 7.20 - 7.35 (5 H, m), 7.45 (2 H, d, J = 8.2 Hz), 7.61 (2 H, d, J = 8.2 Hz).

元素分析値	C ₃₁ H ₃₅ N ₃ O•2HCl•1.5H ₂ O として		
elemental analysis values	C ₃₁ H ₃₅ N ₃ O*2HCl *1.5H ₂ O doing		
計算値: C,	65.83; H, 7.13;	N, 7.43.	
calculated value : C,	65.83 ; H, 7.13;	N, 7.43.	
実験値: C,	65.90; H, 7.22;	N, 7.37.	
experimental value : C,	65.90 ; H, 7.22;	N, 7.37.	

【0158】

【0158】

参考例 17

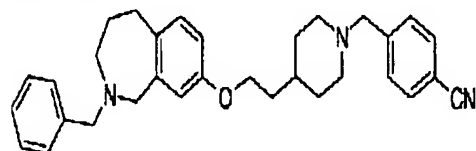
Reference Example 17

2-(フェニルメチル)-8-[2-[1-[(4-シアノフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

2 - (phenylmethyl) - 8 - [2 - [1 - [(4 -cyanophenyl) methyl] - 4 -bipyridinyl] ethoxy] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine

【化 100】

[Chemical Formula 100]



1) 8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例 2 と同様の操作を行うこ

1) Making use of 8 -methoxy -2, 3, 4, 5-tetrahydro -1H-2- benz azepine , by doing operation of being similar to

とにより、*t*-ブチル 4-[2-[[2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1*H*-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレートを無色油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.00-1.90 (9H, m), 1.46 (9H, s), 2.60-2.80 (2H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 3.09 (2H, t-like, J = 5.2Hz), 3.54 (2H, s), 3.83 (2H, s), 3.94 (2H, t, J = 5.8Hz), 4.00-4.20 (2H, m), 6.50 (1H, d, J = 2.6Hz), 6.66 (1H, dd, J = 8.0, 2.6Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.10-7.40 (5H, m).

2) 上記 1) で得た *t*-ブチル 4-[2-[[2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1*H*-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレートを用いて、参考例 3 と同様の操作を行うことにより、2-(フェニルメチル)-8-[[2-(4-ピペリジニル)エチル]オキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1*H*-2-ベンズアゼピンを mp 43-44° C の無色結晶として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.05-1.30 (2H, m), 1.50-1.80 (7H, m), 1.85-2.05 (1H, br), 2.55-2.70 (2H, m), 2.80-2.95 (2H, m), 3.00-3.20 (4H, m), 3.54 (2H, s), 3.84 (2H, s), 3.94 (2H, t, J = 6.0Hz), 6.52 (1H, d, J = 2.6Hz), 6.67 (1H, dd, J = 8.2, 2.6Hz), 7.05 (1H, d, J = 8.2Hz), 7.20-7.40 (5H, m).

3) 上記 2) で得た 2-(フェニルメチル)-8-[[2-(4-ピペリジニル)エチル]オキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1*H*-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例 4 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を mp 83-85° C の無色結晶として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.20-1.85 (9H, m), 1.90-2.05 (2H, m), 2.75-2.90 (4H, m), 3.09 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.51 (2H, s), 3.53 (2H, s), 3.82 (2H, s), 3.93 (2H, t, J = 6.4 Hz), 6.50 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.66 (1H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.15-7.35 (5H, m), 7.44 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.59 (2H, d, J = 8.4 Hz).

Reference Example 2, *t*-butyl 4- [2 - [[2 - (phenylmethyl) - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1*H*-2- benz azepine -8-yl] oxy] ethyl] - it acquired 1 -piperidine carboxylate as colorless oil .

¹H nmr (CDCl₃); de 1.00 - 1.90 (9 H, m), 1.46 (9 H, s), 2.60 - 2.80 (2 H, m), 2.80 - 2.90 (2 H, m), 3.09 (2 H, t-like, J = 5.2Hz), 3.54 (2 H, s), 3.83 (2 H, s), 3.94 (2 H, t, J = 5.8Hz), 4.00 - 4.20 (2 H, m), 6.50 (1 H, d, J = 2.6Hz), 6.66 (1 H, dd, J = 8.0, 2.6Hz), 7.04 (1 H, d, J = 8.0Hz), 7.10 - 7.40 (5 H, m).

2) Description above 1) By doing operation of being similar to Reference Example 3 so *t*-butyl 4- which is acquired [2 - [TRANSLATION STALLEDoxy] ethyl] - making use of 1 -piperidine carboxylate, 2 - (phenylmethyl) - 8 - [[2 - (4 -bipyridinyl) ethyl] oxy] - it acquired 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1*H*-2- benz azepine as colorless crystal of the mp 43-44° . phenylmethyl 2 - * - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1*H*-2- benz azepine -8-yl

¹H nmr (CDCl₃); de 1.05 - 1.30 (2 H, m), 1.50 - 1.80 (7 H, m), 1.85 - 2.05 (1 H, br), 2.55 - 2.70 (2 H, m), 2.80 - 2.95 (2 H, m), 3.00 - 3.20 (4 H, m), 3.54 (2 H, s), 3.84 (2 H, s), 3.94 (2 H, t, J = 6.0Hz), 6.52 (1 H, d, J = 2.6Hz), 6.67 (1 H, dd, J = 8.2, 2.6Hz), 7.05 (1 H, d, J = 8.2Hz), 7.20 - 7.40 (5 H, m).

3) Description above 2) By doing operation of being similar to Reference Example 4 so 2 it acquires - (phenylmethyl) - 8 - [[2 - (4 -bipyridinyl) ethyl] oxy] - making use of 2, 3, 4 and 5-tetrahydro -1*H*-2- benz azepine , it acquired title compound as colorless crystal of mp 83-85° .

¹H nmr (CDCl₃); de 1.20 - 1.85 (9 H, m), 1.90 - 2.05 (2 H, m), 2.75 - 2.90 (4 H, m), 3.09 (2 H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.51 (2 H, s), 3.53 (2 H, s), 3.82 (2 H, s), 3.93 (2 H, t, J = 6.4 Hz), 6.50 (1 H, d, J = 2.6 Hz), 6.66 (1 H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 7.04 (1 H, d, J = 8.0 Hz), 7.15 - 7.35 (5 H, m), 7.44 (2 H, d, J = 8.4 Hz), 7.59 (2 H, d, J = 8.4 Hz).

元素分析値	C32H37N3O として		
elemental analysis values	C32H37N3O doing		
計算値: C,	80.13; H, 7.78;	N,	8.76.
calculated value : C,	80.13 ; H, 7.78;	N,	8.76 .
実験値: C,	79.93; H, 7.95;	N,	8.91.

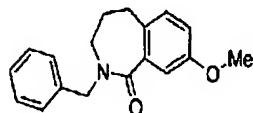
experimental value : C,	79.93 ; H, 7.95;	N,	8.91 .
-------------------------	------------------	----	--------

【0159】

参考例 18

8-メトキシ-2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピン-1-オン

【化 101】



8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピン-1-オンを用いて、参考例 2 の 1)と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

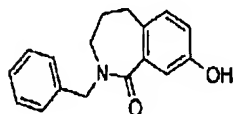
¹H NMR (CDCl₃) δ 1.74 (2H, tt, J = 7.0, 6.6 Hz), 2.67 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.18 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.83 (3H, s), 4.78 (2H, s), 6.90 (1H, dd, J = 8.4, 2.8 Hz), 7.02 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.20-7.45 (6H, m).

【0160】

参考例 19

8-ヒドロキシ-2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピン-1-オン

【化 102】



参考例 18 で得た 8-メトキシ-2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピン-1-オンを用いて、参考例 2 の 2)と同様の操作を行うことにより、表題化合物を mp 153-155° C の無色結晶として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.74 (2H, tt, J = 7.0, 6.6 Hz), 2.63 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.21 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.80 (2H, s), 6.90 (1H, ddd, J = 8.4, 2.8, 0.8 Hz), 6.95 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.25-7.45 (6H, m), 3.21 (1H, d, J = 2.6 Hz).

【0161】

参考例 20

t-ブチル 4-[2-[[1-オキシ-2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレー

【0159】

Reference Example 18

8-methoxy-2-(phenylmethyl)-2,3,4 and 5-tetrahydro-2-benzazepine-1-on

[Chemical Formula 101]

Making use of 8-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-2-benzazepine-1-on, Reference Example 2 1) with by operating in sameway, it acquired title compound as colorless powder.

¹H nmr (CDCl₃); δ 1.74 (2 H, tt, J = 7.0, 6.6 Hz), 2.67 (2 H, t, J = 7.0 Hz), 3.18 (2 H, t, J = 6.6 Hz), 3.83 (3 H, s), 4.78 (2 H, s), 6.90 (1 H, dd, J = 8.4, 2.8 Hz), 7.02 (1 H, d, J = 8.4 Hz), 7.20 - 7.45 (6 H, m).

【0160】

Reference Example 19

8-hydroxy-2-(phenylmethyl)-2,3,4 and 5-tetrahydro-2-benzazepine-1-on

[Chemical Formula 102]

By operating in same way 8-methoxy-2- where it acquires with Reference Example 18 (phenylmethyl) - making use of 2,3,4 and 5-tetrahydro-2-benzazepine-1-on, Reference Example 2 2) with, itacquired title compound as colorless crystal of mp 153-155*.

¹H nmr (CDCl₃); δ 1.74 (2 H, tt, J = 7.0, 6.6 Hz), 2.63 (2 H, t, J = 7.0 Hz), 3.21 (2 H, t, J = 6.6 Hz), 4.80 (2 H, s), 6.90 (1 H, ddd, J = 8.4, 2.8, 0.8 Hz), 6.95 (1 H, d, J = 8.4 Hz), 7.25 - 7.45 (6 H, m), 3.21 (1 H, d, J = 2.6 Hz).

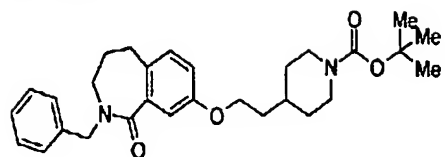
【0161】

Reference Example 20

t-butyl 4-[2-[[1-oxo-2-(phenylmethyl)-2,3,4 and 5-tetrahydro-2-benzazepine-8-yl]oxy]ethyl]-1-piperidine carboxylate

ト

【化 103】



参考例 19 で得た 8-ヒドロキシ-2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピン-1-オンを用いて、参考例 2 の 3)と同様の操作を行うことにより、表題化合物を mp 111-112° C の無色結晶として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.00-1.40 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.50-1.85 (7H, m), 2.60-2.80 (4H, m), 3.18 (2H, t, J = 6.4 Hz), 4.00-4.20 (4H, m), 4.78 (2H, s), 6.89 (1H, dd, J = 8.2, 2.8 Hz), 7.02 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.20-7.45 (6H, m).

[Chemical Formula 103]

By operating in same way 8 -hydroxy -2- where it acquires with Reference Example 19 (phenylmethyl) - making use of 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -2- benz azepine -1- on , Reference Example 2 3) with, itacquired title compound as colorless crystal of mp 111-112* .

¹H nmr (CDCl₃); δ 1.00 - 1.40 (2 H, m), 1.46 (9 H, s), 1.50 - 1.85 (7 H, m), 2.60 - 2.80 (4 H, m), 3.18 (2 H, t, J = 6.4 Hz), 4.00 - 4.20 (4 H, m), 4.78 (2 H, s), 6.89 (1 H, dd, J = 8.2, 2.8 Hz), 7.02 (1 H, d, J = 8.2 Hz), 7.20 - 7.45 (6 H, m).

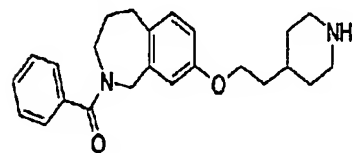
元素分析値	C29H38N2O4 として		
elemental analysis values	C29H38N2O4 doing		
計算値: C,	72.77; H, 8.00;	N,	5.85.
calculated value : C,	72.77 ; H, 8.00;	N,	5.85 .
実験値: C,	72.71; H, 8.09;	N,	5.84.
experimental value : C,	72.71 ; H, 8.09;	N,	5.84 .

【0162】

参考例 21

2-(フェニルメチル)-8-[2-(4-ピペリジニル)エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピン-1-オン

【化 104】



参考例 20 で得た t-ブチル 4-[2-[[1-オキシ-2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレートを用いて、参考例 3 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を mp82-83° C の無色結晶として得た。

[0162]

Reference Example 21

2 - (phenylmethyl) - 8 - [2 - (4 -bipyridinyl) ethoxy] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -2- benz azepine -1- on

[Chemical Formula 104]

By doing operation of being similar to Reference Example 3 t-butyl 4- which is acquired with Reference Example 20 [2 - [[1 -oxo -2- (phenylmethyl) - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -2- benz azepine -8-yl] oxy] ethyl] - making use of 1 -piperidine carboxylate , it acquired title compound as colorless crystal of mp82-83* .

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.05-1.30 (2H, m), 1.50-1.85 (8H, m), 2.50-2.75 (4H, m), 3.00-3.15 (2H, m), 3.18 (2H, t, J = 6.4 Hz), 4.04 (2H, t, J = 6.2 Hz), 4.78 (2H, s), 6.89 (1H, dd, J = 8.2, 2.8 Hz), 7.01 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.20-7.45 (6H, m).

¹H nmr (CDCl₃); de 1.05 - 1.30 (2 H, m), 1.50 - 1.85 (8 H, m), 2.50 - 2.75 (4 H, m), 3.00 - 3.15 (2 H, m), 3.18 (2 H, t, J = 6.4 Hz), 4.04 (2 H, t, J = 6.2 Hz), 4.78 (2 H, s), 6.89 (1 H, dd, J = 8.2, 2.8 Hz), 7.01 (1 H, d, J = 8.2 Hz), 7.20 - 7.45 (6 H, m).

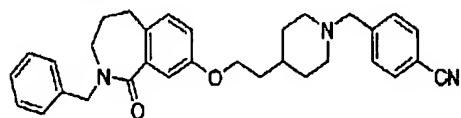
元素分析値	C ₂₄ H ₃₀ N ₂ O ₂ として			
elemental analysis values	C ₂₄ H ₃₀ N ₂ O ₂ doing			
計算値: C,	76.16; H,	7.99;	N,	7.40.
calculated value : C,	76.16 ; H,	7.99 ;	N,	7.40 .
実験値: C,	76.11; H,	8.04;	N,	7.40.
experimental value : C,	76.11 ; H,	8.04 ;	N,	7.40 .

【0163】

参考例 22

8-[2-[1-[(4-シアノフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピン-1-オン

【化 105】



参考例 21 で得た 2-(フェニルメチル)-8-[2-(4-ピペリジニル)エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピン-1-オンを用いて、参考例 4 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を mp 134-136° C の無色結晶として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.20-1.85 (9H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 2.67 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.75-2.90 (2H, m), 3.18 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.52 (2H, s), 4.03 (2H, t, J = 6.2 Hz), 4.78 (2H, s), 6.89 (1H, dd, J = 8.2, 2.8 Hz), 7.01 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.20-7.40 (6H, m), 7.45 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.60 (2H, d, J = 8.0 Hz).

【0163】

Reference Example 22

8 - [2 - [1 - [(4 -cyanophenyl) methyl] - 4 -bipyridinyl] ethoxy] - 2 - (phenylmethyl) - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -2- benz azepine -1- on

[Chemical Formula 105]

By doing operation of being similar to Reference Example 4 2 it acquires with Reference Example 21 - (phenylmethyl) - 8 - [2 - (4 -bipyridinyl) ethoxy] - making use of 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -2- benz azepine -1- on , it acquired title compound as colorless crystal of mp 134-136* .

¹H nmr (CDCl₃); de 1.20 - 1.85 (9 H, m), 1.90 - 2.10 (2 H, m), 2.67 (2 H, t, J = 7.0 Hz), 2.75 - 2.90 (2 H, m), 3.18 (2 H, t, J = 6.4 Hz), 3.52 (2 H, s), 4.03 (2 H, t, J = 6.2 Hz), 4.78 (2 H, s), 6.89 (1 H, dd, J = 8.2, 2.8 Hz), 7.01 (1 H, d, J = 8.2 Hz), 7.20 - 7.40 (6 H, m), 7.45 (2 H, d, J = 8.0 Hz), 7.60 (2 H, d, J = 8.0 Hz).

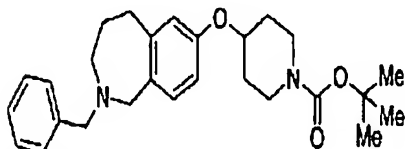
元素分析値	C ₃₂ H ₃₅ N ₃ O ₂ として			
elemental analysis values	C ₃₂ H ₃₅ N ₃ O ₂ doing			
計算値: C,	77.86; H,	7.15;	N,	8.51.

calculated value : C,	77.86 ; H,	7.15 ;	N,	8.51 .
実験値 : C,	77.64; H,	7.29;	N,	8.46.
experimental value : C,	77.64 ; H,	7.29 ;	N,	8.46 .

【0164】

参考例 23

t-ブチル 4- [[2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-7-イル]オキシ] -1-ピペリジンカルボキシレート



【化 106】

7-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例 2 および参考例 3 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を mp 99-100° C の無色結晶として得た。

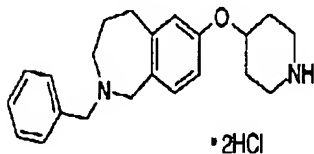
¹H NMR (CDCl₃) δ 1.47 (9H, s), 1.60-2.00 (6H, m), 2.80-2.95 (2H, m), 3.09 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.25-3.45 (2H, m), 3.52 (2H, s), 3.60-3.85 (2H, m), 3.80 (2H, s), 4.44 (1H, tt, J = 6.8, 3.4 Hz), 6.61 (1H, dd, J = 8.4, 2.6 Hz), 6.73 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.84 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.20-7.40 (5H, m).

【0165】

参考例 24

2-(フェニルメチル)-7-[(4-ピペリジニル)オキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2 塩酸塩

【化 107】



参考例 23 で得た t-ブチル 4- [[2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-7-イル]オキシ] -1-ピペリジンカルボキシレートを、参考例 3 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

【0164】

Reference Example 23

t-butyl 4- [[2 - (phenylmethyl) - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine -7-yl] oxy] - 1 -piperidine carboxylate

【Chemical Formula 106】

Making use of 7 -methoxy -2, 3, 4, 5-tetrahydro -1H-2- benz azepine , by sequential doing operation of beingsimilar to Reference Example 2 and Reference Example 3, it acquired title compound as colorless crystal of mp 99-100* .

¹H nmr (CDCl₃) δ 1.47 (9 H, s), 1.60 - 2.00 (6 H, m), 2.80 - 2.95 (2 H, m), 3.09 (2 H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.25 - 3.45 (2 H, m), 3.52 (2 H, s), 3.60 - 3.85 (2 H, m), 3.80 (2 H, s), 4.44 (1 H, tt, J = 6.8, 3.4 Hz), 6.61 (1 H, dd, J = 8.4, 2.6 Hz), 6.73 (1 H, d, J = 2.6 Hz), 6.84 (1 H, d, J = 8.4 Hz), 7.20 - 7.40 (5 H, m).

【0165】

Reference Example 24

2 - (phenylmethyl) - 7 - [(4 -bipyridinyl) oxy] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine dihydrochloride

【Chemical Formula 107】

By doing operation of being similar to Reference Example 3 t-butyl 4- which is acquired with Reference Example 23 [[2 - (phenylmethyl) - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine -7-yl] oxy] - making use of 1 -piperidine carboxylate , it acquired title compound as colorless

表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

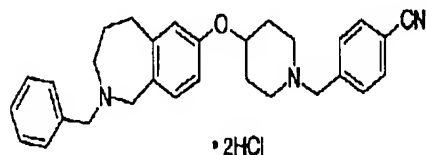
¹H NMR (CDCl₃, フリー塩基) δ 1.55-1.85 (7H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 2.75 (2H, ddd, J = 12.6, 9.4, 3.0 Hz), 2.80-2.95 (2H, m), 3.05-3.25 (4H, m), 3.51 (2H, s), 3.80 (2H, s), 4.34 (1H, tt, J = 8.4, 4.0 Hz), 6.61 (1H, dd, J = 8.2, 2.4 Hz), 6.73 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.83 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.20-7.40 (5H, m).

[0166]

参考例 25

2-(フェニルメチル)-7-[[1-[(4-シアノフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]オキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2 塩酸塩

[化 108]



参考例 24 で得た 2-(フェニルメチル)-7-[[4-ピペリジニル]オキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2 塩酸塩を用いて、参考例 4 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

¹H NMR (CDCl₃, フリー塩基) δ 1.65-2.05 (7H, m), 2.31 (1H, ddd, J = 11.5, 8.4, 3.2 Hz), 2.65-2.75 (2H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 3.08 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.51 (2H, s), 3.56 (2H, s), 3.79 (2H, s), 4.31 (1H, tt, J = 7.2, 3.6 Hz), 6.60 (1H, dd, J = 8.2, 2.6 Hz), 6.72 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.82 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.20-7.35 (5H, m), 7.45 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.60 (2H, d, J = 8.2 Hz).

元素分析値 C₃₀H₃₃N₃O·2HCl ·H₂O として

amorphous condition powder .

¹H nmr (CDCl₃, free base); δ 1.55 - 1.85 (7 H, m), 1.90 - 2.10 (2 H, m), 2.75 (2 H, ddd, J = 12.6, 9.4, 3.0 Hz), 2.80 - 2.95 (2 H, m), 3.05 - 3.25 (4 H, m), 3.51 (2 H, s), 3.80 (2 H, s), 4.34 (1 H, tt, J = 8.4, 4.0 Hz), 6.61 (1 H, dd, J = 8.2, 2.4 Hz), 6.73 (1 H, d, J = 2.4 Hz), 6.83 (1 H, d, J = 8.2 Hz), 7.20 - 7.40 (5 H, m).

[0166]

Reference Example 25

2 - (phenylmethyl) - 7 - [[1 - [(4 -cyanophenyl) methyl] - 4 -bipyridinyl] oxy] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine dihydrochloride

[Chemical Formula 108]

By doing operation of being similar to Reference Example 4 2 it acquires with Reference Example 24 - (phenylmethyl) - 7 - [(4 -bipyridinyl) oxy] - making use of 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine dihydrochloride , it acquired title compound as colorless amorphous condition powder .

¹H nmr (CDCl₃, free base); δ 1.65 - 2.05 (7 H, m), 2.31 (1 H, ddd, J = 11.5, 8.4, 3.2 Hz), 2.65 - 2.75 (2 H, m), 2.80 - 2.90 (2 H, m), 3.08 (2 H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.51 (2 H, s), 3.56 (2 H, s), 3.79 (2 H, s), 4.31 (1 H, tt, J = 7.2, 3.6 Hz), 6.60 (1 H, dd, J = 8.2, 2.6 Hz), 6.72 (1 H, d, J = 2.6 Hz), 6.82 (1 H, d, J = 8.2 Hz), 7.20 - 7.35 (5 H, m), 7.45 (2 H, d, J = 8.2 Hz), 7.60 (2 H, d, J = 8.2 Hz).

elemental analysis values

C₃₀H₃₃N₃O·2HCl
*H₂O doing

計算値:			C,	66.41;	H,	6.87;	N,	7.75.
calculated value :			C,	66.41 ;	H,	6.87 ;	N,	7.75 .
実	値	値	C,	66.28;	H,	6.98;	N,	7.53.
Truth	Isao value	Value	C,	66.28 ;	H,	6.98 ;	N,	7.53 .

[0167]

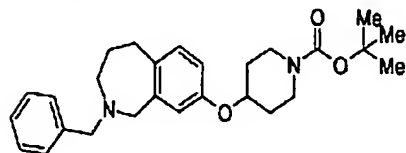
参考例 26

[0167]

Reference Example 26

t-ブチル 4- [[2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ] -1-ピペリジンカルボキシレート

【化 109】



8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例 2 および参考例 3 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を油状物として得た。

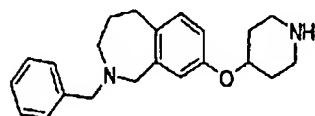
¹H NMR (CDCl₃) δ 1.47 (9H, m), 1.50-2.00 (6H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 3.05-3.20 (2H, m), 3.20-3.40 (2H, m), 3.54 (2H, s), 3.60-3.80 (2H, m), 3.81 (2H, s), 4.25-4.40 (1H, m), 6.50 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.69 (1H, dd, J = 8.2, 2.6 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.20-7.40 (5H, m).

【0168】

参考例 27

2-(フェニルメチル)-8-[(4-ピペリジニル)オキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化 110】



参考例 26 で得た t-ブチル 4- [[2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ] -1-ピペリジンカルボキシレートを用いて、参考例 3 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を mp 78-80° C の無色結晶として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.50-1.80 (5H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 2.69 (2H, ddd, J = 12.6, 9.6, 3.0 Hz), 2.80-2.90 (2H, m), 3.05-3.20 (4H, m), 3.54 (2H, s), 3.82 (2H, s), 4.25 (1H, tt, J = 8.4, 4.0 Hz), 6.51 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.69 (1H, dd, J = 8.2, 2.6 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.20-7.40 (5H, m).

t-butyl 4- [[2 - (phenylmethyl) - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine -8-yl] oxy] - 1 -piperidine carboxylate

[Chemical Formula 109]

Making use of 8-methoxy -2, 3, 4, 5-tetrahydro -1H-2- benz azepine , by sequential doing operation of beingsimilar to Reference Example 2 and Reference Example 3, it acquired title compound as the oil .

¹H nmr (CDCl₃); δ 1.47 (9 H, m), 1.50 - 2.00 (6 H, m), 2.80 - 2.90 (2 H, m), 3.05 - 3.20 (2 H, m), 3.20 - 3.40 (2 H, m), 3.54 (2 H, s), 3.60 - 3.80 (2 H, m), 3.81 (2 H, s), 4.25 - 4.40 (1 H, m), 6.50 (1 H, d, J = 2.6 Hz), 6.69 (1 H, dd, J = 8.2, 2.6 Hz), 7.04 (1 H, d, J = 8.2 Hz), 7.20 - 7.40 (5 H, m).

[0168]

Reference Example 27

2 - (phenylmethyl) - 8 - [(4 -bipyridinyl) oxy] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine

[Chemical Formula 110]

By doing operation of being similar to Reference Example 3 t-butyl 4- which is acquired with Reference Example 26 [[2 - (phenylmethyl) - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine -8-yl] oxy] - making use of 1 -piperidine carboxylate , it acquired title compound as colorless crystal of mp 78-80* .

¹H nmr (CDCl₃); δ 1.50 - 1.80 (5 H, m), 1.90 - 2.10 (2 H, m), 2.69 (2 H, ddd, J = 12.6, 9.6, 3.0 Hz), 2.80 - 2.90 (2 H, m), 3.05 - 3.20 (4 H, m), 3.54 (2 H, s), 3.82 (2 H, s), 4.25 (1 H, tt, J = 8.4, 4.0 Hz), 6.51 (1 H, d, J = 2.6 Hz), 6.69 (1 H, dd, J = 8.2, 2.6 Hz), 7.04 (1 H, d, J = 8.2 Hz), 7.20 - 7.40 (5 H, m).

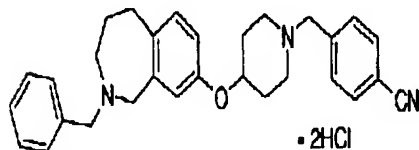
元素分析値	C22H28N2O として		
elemental analysis values	C22H28N2O doing		

計算値: C,	78.53; H, 8.39;	N,	8.33.
calculated value : C,	78.53 ; H, 8.39;	N,	8.33 .
実験値: C,	77.93; H, 8.20;	N,	8.42.
experimental value : C,	77.93 ; H, 8.20;	N,	8.42 .

【0169】

参考例 28

2-(フェニルメチル)-8-[[1-[(4-シアノフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]オキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2 塩酸塩



【化 111】

【0169】

Reference Example 28

2 - (phenylmethyl) - 8 - [[1 - [(4 -cyanophenyl) methyl] - 4 -bipyridinyl] oxy] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine dihydrochloride

[Chemical Formula 111]

参考例 27 で得た 2-(フェニルメチル)-8-[(4-ピペリジニル)オキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2 塩酸塩を用いて、参考例 4 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.60-2.10 (6H, m), 2.10-2.40 (2H, m), 2.60-2.80 (2H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 3.10 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.55 (2H, s), 3.56 (2H, s), 3.82 (2H, s), 4.10-4.30 (1H, m), 6.51 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.69 (1H, dd, J = 8.2, 2.6 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.20-7.40 (5H, m), 7.42 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.62 (2H, d, J = 8.2 Hz).

By doing operation of being similar to Reference Example 4 2 it acquires with Reference Example 27 - (phenylmethyl) - 8 - [(4 -bipyridinyl) oxy] - making use of 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine dihydrochloride , it acquired title compound as colorless amorphous condition powder .

¹H nmr (CDCl₃) δ 1.60 - 2.10 (6 H, m), 2.10 - 2.40 (2 H, m), 2.60 - 2.80 (2 H, m), 2.80 - 2.90 (2 H, m), 3.10 (2 H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.55 (2 H, s), 3.56 (2 H, s), 3.82 (2 H, s), 4.10 - 4.30 (1 H, m), 6.51 (1 H, d, J = 2.6 Hz), 6.69 (1 H, dd, J = 8.2, 2.6 Hz), 7.04 (1 H, d, J = 8.2 Hz), 7.20 - 7.40 (5 H, m) 7.42 (2 H, d, J = 8.2 Hz), 7.62 (2 H, d, J = 8.2 Hz).

元素分析値	C ₃₀ H ₃₃ N ₃ O•2HCl•1.5H ₂ O		として
elemental analysis values	C ₃₀ H ₃₃ N ₃ O*2HCl *1.5H ₂ O		With doing
計算値: C,	65.33; H, 6.94;	N, 7.62.	
calculated value : C,	65.33 ; H, 6.94;	N, 7.62.	
実験値: C,	65.39; H, 6.97;	N, 7.39.	
experimental value : C,	65.39 ; H, 6.97;	N, 7.39.	

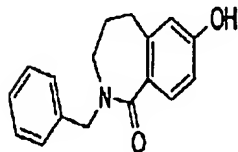
【0170】

【0170】

参考例 29

7-ヒドロキシ-2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピン-1-オン

【化 112】



7-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピン-1-オンを用いて、参考例 2 の 1) および参考例 2 の 2) と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を mp 168-170° C の無色粉末として得た。

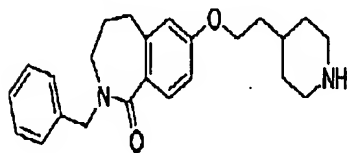
¹H NMR (CDCl₃) δ 1.60-1.85 (2H, m), 2.55 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.17 (2H, t, J = 6.2 Hz), 4.77 (2H, s), 6.56 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.69 (1H, dd, J = 8.2, 2.6 Hz), 7.20-7.40 (6H, m), 7.50 (1H, d, J = 8.4 Hz).

【0171】

参考例 30

2-(フェニルメチル)-8-[2-(4-ピペリジニル)エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピン-1-オン

【化 113】



参考例 29 で得た 7-ヒドロキシ-2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピン-1-オンを用いて、参考例 2 の 3) および参考例 3 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.05-1.30 (2H, m), 1.50-2.00 (8H, m), 2.50-2.75 (4H, m), 3.00-3.15 (2H, m), 3.18 (2H, t, J = 6.4 Hz), 4.02 (2H, t, J = 6.0 Hz), 4.79 (2H, s), 6.63 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.82 (1H, dd, J = 8.4, 2.6 Hz), 7.20-7.40 (5H, m), 7.68 (1H, d, J = 8.4 Hz).

【0172】

参考例 31

7-[2-[1-[(4-シアノフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒ

Reference Example 29

7-hydroxy-2-(phenylmethyl)-2,3,4 and 5-tetrahydro-2-benzazepine-1-on

[Chemical Formula 112]

Making use of 7-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-2-benzazepine-1-on, Reference Example 2 1) and Reference Example 2 2) with by the sequential doing similar operation, it acquired title compound as colorless powder of mp 168-170°.

¹H nmr (CDCl₃); δ 1.60 - 1.85 (2 H, m), 2.55 (2 H, t, J = 7.0 Hz), 3.17 (2 H, t, J = 6.2 Hz), 4.77 (2 H, s), 6.56 (1 H, d, J = 2.6 Hz), 6.69 (1 H, dd, J = 8.2, 2.6 Hz), 7.20 - 7.40 (6 H, m), 7.50 (1 H, d, J = 8.4 Hz).

[0171]

Reference Example 30

2-(phenylmethyl)-8-[2-(4-bipyridinyl)ethoxy]-2,3,4 and 5-tetrahydro-2-benzazepine-1-on

[Chemical Formula 113]

By sequential doing operation of being similar to Reference Example 3 7-hydroxy-2- where it acquires with Reference Example 29 (phenylmethyl)- making use of 2, 3, 4 and 5-tetrahydro-2-benzazepine-1-on, Reference Example 2 3) and, it acquired title compound as oil.

¹H nmr (CDCl₃); δ 1.05 - 1.30 (2 H, m), 1.50 - 2.00 (8 H, m), 2.50 - 2.75 (4 H, m), 3.00 - 3.15 (2 H, m), 3.18 (2 H, t, J = 6.4 Hz), 4.02 (2 H, t, J = 6.0 Hz), 4.79 (2 H, s), 6.63 (1 H, d, J = 2.6 Hz), 6.82 (1 H, dd, J = 8.4, 2.6 Hz), 7.20 - 7.40 (5 H, m), 7.68 (1 H, d, J = 8.4 Hz).

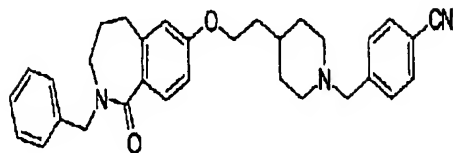
[0172]

Reference Example 31

7-[2-[1-[(4-cyanophenyl)methyl]-4-bipyridinyl]ethoxy]-2-(phenylmethyl)-2,3,4 and 5-tetrahydro-2-

ドロ-2-ベンズアゼピン-1-オン

【化 114】



参考例 30 で得た 2-(フェニルメチル)-8-[2-(4-ヒ
ペリジニル)エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-2-ベン
ズアゼピン-1-オンを用いて、参考例 4 と同様の
操作を行うことにより、表題化合物を mp
111-113° C の無色結晶として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.20-1.85 (9H, m),
1.90-2.10 (2H, m), 2.69 (2H, t, J = 7.0 Hz),
2.75-2.90 (2H, m), 3.19 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.52
(2H, s), 4.02 (2H, t, J = 6.2 Hz), 4.77 (2H, s), 6.63
(1H, d, J = 2.8 Hz), 6.82 (1H, dd, J = 8.2, 2.8 Hz),
7.20-7.50 (7H, m), 7.60 (2H, d, J = 8.4 Hz),
7.68 (1H, d, J = 8.8 Hz).

benz azepine -1- on

[Chemical Formula 114]

By doing operation of being similar to Reference Example 4 2
it acquires with Reference Example 30 - (phenylmethyl) - 8 -
[2 - (4 - bipyridinyl) ethoxy] - making use of 2, 3, 4 and 5
-tetrahydro -2- benz azepine -1- on , itacquired title compound
as colorless crystal of mp 111-113* .

¹H nmr (CDCl₃) δ 1.20 - 1.85 (9
H, m), 1.90 - 2.10 (2 H, m), 2.69 (2 H, t, J = 7.0 Hz), 2.75 -
2.90 (2 H, m), 3.19 (2 H, t, J = 6.4 Hz), 3.52 (2 H, s), 4.02 (2
H, t, J = 6.2 Hz), 4.77 (2 H, s), 6.63 (1 H, d, J = 2.8 Hz),
6.82 (1 H, dd, J = 8.2, 2.8 Hz), 7.20 - 7.50 (7 H, m), 7.60 (2
H, d, J = 8.4 Hz), 7.68 (1 H, d, J = 8.8 Hz).

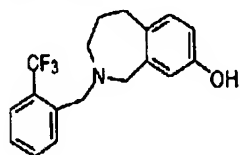
元素分析値	C32H35N3O2 として			
elemental analysis values	C32H35N3O2 doing			
計算値: C,	77.86; H,	7.15;	N,	8.81.
calculated value : C,	77.86 ; H,	7.15 ;	N,	8.81 .
実験値: C,	77.72; H,	7.04;	N,	8.54.
experimental value : C,	77.72 ; H,	7.04 ;	N,	8.54 .

【0173】

参考例 32

8-ヒドロキシ-2-[[2-(トリフルオロメチル)フェニル]
メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピ
ン

【化 115】



1) 8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズア
ゼピンを用いて参考例 5 の 1)と同様の操作を行
うことにより、8-メトキシ-2-[[2-(トリフルオロメ

【0173】

Reference Example 32

8 -hydroxy -2- [[2 - (trifluoromethyl) phenyl] methyl] - 2, 3,
4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine

[Chemical Formula 115]

1) Reference Example 5 1) with by operating in same way
making use of 8-methoxy -2, 3, 4, 5-tetrahydro -1H-2- benz
azepine , 8 -methoxy -2- [[2 - (trifluoromethyl) phenyl]

ル)フェニル]メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを無色粉末として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.70-1.85 (2H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 3.06 (2H, t-like, J = 5.6 Hz), 3.74 (5H, s), 3.77 (2H, s), 6.69 (1H, d, J = 2.8 Hz), 6.68 (1H, dd, J = 8.2, 2.8 Hz), 7.06 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.31 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.50 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.61 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.81 (1H, d, J = 7.6 Hz).

2) 上記 1) で得た 8-メトキシ-2-[[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを、参考例 5 の 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を mp 205-207° C の無色結晶として得た。

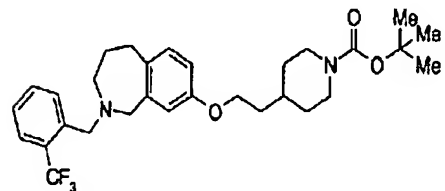
¹H NMR (CDCl₃) δ 1.80-2.00 (2H, m), 2.80-3.00 (2H, m), 3.30-3.60 (2H, m), 4.25-4.70 (4H, m), 6.58 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.74 (1H, dd, J = 8.2, 2.2 Hz), 7.07 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.69 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.80-7.95 (2H, m), 8.22 (1H, d, J = 7.8 Hz), 9.30-9.80 (1H, br.).

[0174]

参考例 33

t-ブチル 4-[2-[2-[[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート

[化 116]



参考例 32 で得た、8-ヒドロキシ-2-[[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを、参考例 2 の 3) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を粘稠な油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.00-1.30 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.60-1.80 (7H, m), 2.60-2.80 (2H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 3.06 (2H, t-like, J = 5.4 Hz), 3.73 (2H, s), 3.76 (2H, s), 3.93 (2H, t, J = 5.8 Hz), 4.00-4.20 (2H, m), 6.48 (1H, d, J = 2.8 Hz), 6.66 (1H, dd, J = 8.2, 2.8 Hz), 7.05 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.32 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.50 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.82 (1H, d, J = 8.0 Hz).

methyl] - it acquired 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benzazepine as colorless powder .

¹H nmr (CDCl₃); de 1.70 - 1.85 (2 H, m), 1.80 - 1.90 (2 H, m), 3.06 (2 H, t-like, J = 5.6 Hz), 3.74 (5 H, s), 3.77 (2 H, s), 6.69 (1 H, d, J = 2.8 Hz), 6.68 (1 H, dd, J = 8.2, 2.8 Hz), 7.06 (1 H, d, J = 8.2 Hz), 7.31 (1 H, t, J = 7.6 Hz), 7.50 (1 H, t, J = 7.6 Hz), 7.61 (1 H, d, J = 7.6 Hz), 7.81 (1 H, d, J = 7.6 Hz).

2) Description above 1) By operating in same way so 8-methoxy -2- where it acquires [[2 - (trifluoromethyl) phenyl] methyl] - making use of 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine , Reference Example 5 2) with, it acquired title compound as colorless crystal of mp 205-207* .

¹H nmr (CDCl₃); de 1.80 - 2.00 (2 H, m), 2.80 - 3.00 (2 H, m), 3.30 - 3.60 (2 H, m), 4.25 -4.70 (4 H, m), 6.58 (1 H, d, J = 2.2 Hz), 6.74 (1 H, dd, J = 8.2, 2.2 Hz), 7.07 (1 H, d, J = 8.2 Hz), 7.69 (1 H, t, J = 7.8 Hz), 7.80 - 7.95 (2 H, m), 8.22 (1 H, d, J = 7.8 Hz), 9.30 - 9.80 (1 H, br.).

[0174]

Reference Example 33

t-butyl 4- [2 - [[2 - [[2 - (trifluoromethyl) phenyl] methyl] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine -8-yl] oxy] ethyl] - 1 -piperidine carboxylate

[Chemical Formula 116]

It acquired with Reference Example 32, by operating in same way 8 -hydroxy -2- [[2 - (trifluoromethyl) phenyl] methyl] -making use of 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine , Reference Example 2 3) with, it acquired the title compound as viscous oil .

¹H nmr (CDCl₃); de 1.00 - 1.30 (2 H, m), 1.46 (9 H, s), 1.60 - 1.80 (7 H, m), 2.60 - 2.80 (2 H, m), 2.80 - 2.90 (2 H, m), 3.06 (2 H, t-like, J = 5.4 Hz), 3.73 (2 H, s), 3.76 (2 H, s), 3.93 (2 H, t, J = 5.8 Hz), 4.00 - 4.20 (2 H, m), 6.48 (1 H, d, J = 2.8 Hz), 6.66 (1 H, dd, J = 8.2, 2.8 Hz), 7.05 (1 H, d, J = 8.2 Hz), 7.32 (1 H, t, J = 7.6 Hz), 7.50 (1 H, t, J = 7.6 Hz), 7.61 (1 H, d, J = 8.0 Hz), 7.82 (1 H, d, J = 8.0 Hz).

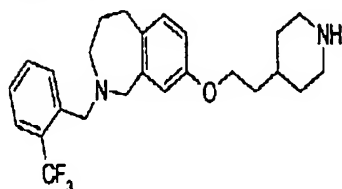
8.0 Hz).

【0175】

参考例 34

2-[[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-8-[2-(4-ピペリジニル)エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化 117】



参考例 33 で得た t-ブチル 4-[2-[[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレートを用いて、参考例 3 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

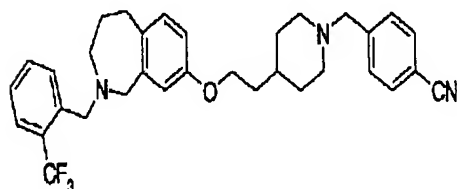
¹H NMR (CDCl₃) δ 1.05-1.30 (2H, m), 1.50-1.80 (6H, m), 2.50-2.70 (4H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 3.00-3.15 (4H, m), 3.74 (2H, s), 3.78 (2H, s), 3.93 (2H, t, J = 5.8 Hz), 6.49 (1H, d, J = 2.8 Hz), 6.67 (1H, dd, J = 8.2, 2.8 Hz), 7.05 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.32 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.50 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.61 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.82 (1H, d, J = 7.8 Hz).

【0176】

参考例 35

8-[2-[1-[(4-シアノフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2-[[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化 118】



参考例 34 で得た 2-[[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-8-[2-(4-ピペリジニル)エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例 4 と同様の操作を行うことによ

【0175】

Reference Example 34

2 - [[2 - (trifluoromethyl) phenyl] methyl] - 8 - [2 - (4 -bipyridinyl) ethoxy] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine

[Chemical Formula 117]

By doing operation of being similar to Reference Example 3 t-butyl 4- which is acquired with Reference Example 33 [2 - [[2 - [[2 - (trifluoromethyl) phenyl] methyl] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine -8-yl] oxy] ethyl] - making use of 1 -piperidine carboxylate , it acquired title compound as colorless oil .

¹H nmr (CDCl₃) δ 1.05 - 1.30 (2 H, m), 1.50 - 1.80 (6 H, m), 2.50 - 2.70 (4 H, m), 2.80 - 2.90 (2 H, m), 3.00 - 3.15 (4 H, m), 3.74 (2 H, s), 3.78 (2 H, s), 3.93 (2 H, t, J = 5.8 Hz), 6.49 (1 H, d, J = 2.8 Hz), 6.67 (1 H, dd, J = 8.2, 2.8 Hz), 7.05 (1 H, d, J = 8.2 Hz), 7.32 (1 H, t, J = 7.6 Hz), 7.50 (1 H, t, J = 7.6 Hz), 7.61 (1 H, d, J = 7.8 Hz), 7.82 (1 H, d, J = 7.8 Hz).

【0176】

Reference Example 35

8 - [2 - [1 - [(4 -cyanophenyl) methyl] - 4 -bipyridinyl] ethoxy] - 2 - [[2 - (trifluoromethyl) phenyl] methyl] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine

[Chemical Formula 118]

By doing operation of being similar to Reference Example 4 2 it acquires with Reference Example 34 - [[2 - (trifluoromethyl) phenyl] methyl] - 8 - [2 - (4 -bipyridinyl) ethoxy] - making use of 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz

り、表題化合物を無色油状物として得た。

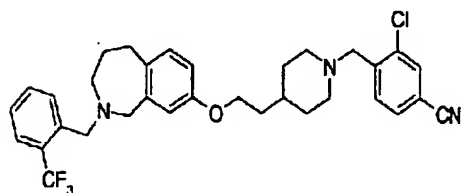
¹H NMR (CDCl₃) δ 1.20-1.80 (9H, m), 1.85-2.05 (2H, m), 2.75-2.90 (4H, m), 3.06 (2H, t-like, J = 5.4 Hz), 3.51 (2H, s), 3.74 (2H, s), 3.77 (2H, s), 3.92 (2H, t, J = 6.2 Hz), 6.49 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.66 (1H, dd, J = 8.2, 2.6 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.31 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.40-7.65 (6H, m), 7.82 (1H, d, J = 7.6 Hz).

[0177]

参考例 36

8-[2-[1-[(2-クロロ-4-シアノフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2-[[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

[化 119]



参考例 34 で得た 2-[[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-8-[2-(4-ピペリジニル)エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例 4 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

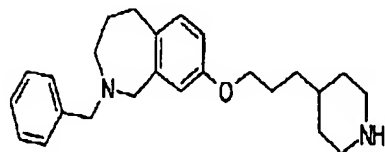
¹H NMR (CDCl₃) δ 1.20-1.95 (9H, m), 2.00-2.20 (2H, m), 2.70-2.95 (4H, m), 3.06 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.60 (2H, s), 3.74 (2H, s), 3.78 (2H, s), 3.93 (2H, t, J = 6.4 Hz), 6.49 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.67 (1H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.31 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.45-7.65 (4H, m), 7.68 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.82 (1H, d, J = 7.6 Hz).

[0178]

参考例 37

2-(フェニルメチル)-8-[3-(4-ピペリジニル)プロポキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

[化 120]



1) 8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

azepine, itacquired title compound as colorless oil .

¹H nmr (CDCl₃) δ 1.20 - 1.80 (9 H, m), 1.85 - 2.05 (2 H, m), 2.75 - 2.90 (4 H, m), 3.06 (2 H, t-like, J = 5.4 Hz), 3.51 (2 H, s), 3.74 (2 H, s), 3.77 (2 H, s), 3.92 (2 H, t, J = 6.2 Hz), 6.49 (1 H, d, J = 2.6 Hz), 6.66 (1 H, dd, J = 8.2, 2.6 Hz), 7.04 (1 H, d, J = 8.2 Hz), 7.31 (1 H, t, J = 7.6 Hz), 7.40 - 7.65 (6 H, m), 7.82 (1 H, d, J = 7.6 Hz).

[0177]

Reference Example 36

8 - [2 - [1 - [(2 -chloro -4- cyanophenyl) methyl] - 4 -bipyridinyl] ethoxy] - 2 - [[2 - (trifluoromethyl) phenyl] methyl] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine

[Chemical Formula 119]

By doing operation of being similar to Reference Example 4 2 it acquireswith Reference Example 34 - [[2 - (trifluoromethyl) phenyl] methyl] - 8 - [2 - (4 -bipyridinyl) ethoxy] - making use of 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine , itacquired title compound as colorless oil .

¹H nmr (CDCl₃) δ 1.20 - 1.95 (9 H, m), 2.00 - 2.20 (2 H, m), 2.70 - 2.95 (4 H, m), 3.06 (2 H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.60 (2 H, s), 3.74 (2 H, s), 3.78 (2 H, s), 3.93 (2 H, t, J = 6.4 Hz), 6.49 (1 H, d, J = 2.6 Hz), 6.67 (1 H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 7.04 (1 H, d, J = 8.0 Hz), 7.31 (1 H, t, J = 7.6 Hz), 7.45 - 7.65 (4 H, m), 7.68 (1 H, d, J = 8.0 Hz), 7.82 (1 H, d, J = 7.6 Hz).

[0178]

Reference Example 37

2 - (phenylmethyl) - 8 - [3 - (4 -bipyridinyl) propoxy] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine

[Chemical Formula 120]

1) Making use of 8 -methoxy -2, 3, 4, 5-tetrahydro -1H-2-

ゼピンを用いて、参考例 2 と同様の操作を行うことにより、*t*-ブチル 4-[3-[[2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1*H*-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ]プロピル]-1-ピペリジンカルボキシレートは無色油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.00-1.45 (4H, m), 1.46 (9H, s), 1.60-1.85 (7H, m), 2.60-2.80 (2H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 3.10 (2H, t-like, J = 5.4 Hz), 3.54 (2H, s), 3.83 (2H, s), 3.88 (2H, t, J = 6.4 Hz), 4.00-4.20 (2H, m), 6.50 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.66 (1H, dd, J = 8.2, 2.6 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.20-7.35 (5H, m).

2) 上記 1) で得た *t*-ブチル 4-[3-[[2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1*H*-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ]プロピル]-1-ピペリジンカルボキシレートを用いて、参考例 3 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

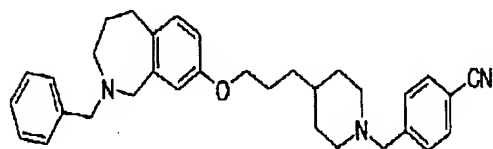
¹H NMR (CDCl₃) δ 1.00-1.50 (4H, m), 1.65-1.85 (6H, m), 2.25-2.40 (2H, m), 2.60 (2H, dt, J = 12.0, 2.2 Hz), 2.80-2.90 (2H, m), 3.05-3.20 (4H, m), 3.54 (2H, s), 3.83 (2H, s), 3.88 (2H, t, J = 6.6 Hz), 6.51 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.67 (1H, dd, J = 8.2, 2.6 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.20-7.35 (5H, m).

【0179】

参考例 38

8-[3-[1-[(4-シアノフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]プロポキシ]-2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1*H*-2-ベンズアゼピン

【化 121】



参考例 37 で得た 2-(フェニルメチル)-8-[3-(4-ピペリジニル)プロポキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1*H*-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例 4 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.20-1.80 (11H, m), 1.85-2.05 (2H, m), 2.75-2.90 (4H, m), 3.10 (2H, t-like, J = 5.4 Hz), 3.51 (2H, s), 3.54 (2H, s), 3.84 (2H, s), 3.87 (2H, t, J = 6.6 Hz), 6.51 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.66 (1H, dd, J = 8.2, 2.6 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.20-7.55 (5H, m), 7.44 (2H, d, J =

benz azepine, by doing operation of being similar to Reference Example 2, *t*-butyl 4-[3-[[2-(phenylmethyl)-2,3,4 and 5-tetrahydro-1*H*-2-benz azepine-8-yl]oxy]propyl]-1-piperidine carboxylate as colorless oil.

¹H nmr (CDCl₃); δ 1.00 - 1.45 (4 H, m), 1.46 (9 H, s), 1.60 - 1.85 (7 H, m), 2.60 - 2.80 (2 H, m), 2.80 - 2.90 (2 H, m), 3.10 (2 H, t-like, J = 5.4 Hz), 3.54 (2 H, s), 3.83 (2 H, s), 3.88 (2 H, t, J = 6.4 Hz), 4.00 - 4.20 (2 H, m), 6.50 (1 H, d, J = 2.6 Hz), 6.66 (1 H, dd, J = 8.2, 2.6 Hz), 7.04 (1 H, d, J = 8.2 Hz), 7.20 - 7.35 (5 H, m).

2) Description above 1) By doing operation of being similar to Reference Example 3 so *t*-butyl 4- which is acquired [3-[[2-(phenylmethyl)-2,3,4 and 5-tetrahydro-1*H*-2-benz azepine-8-yl]oxy]propyl]-1-piperidine carboxylate, it acquired title compound as colorless oil.

¹H nmr (CDCl₃); δ 1.00 - 1.50 (4 H, m), 1.65 - 1.85 (6 H, m), 2.25 - 2.40 (2 H, m), 2.60 (2 H, dt, J = 12.0, 2.2 Hz), 2.80 - 2.90 (2 H, m), 3.05 - 3.20 (4 H, m), 3.54 (2 H, s), 3.83 (2 H, s), 3.88 (2 H, t, J = 6.6 Hz), 6.51 (1 H, d, J = 2.6 Hz), 6.67 (1 H, dd, J = 8.2, 2.6 Hz), 7.04 (1 H, d, J = 8.2 Hz), 7.20 - 7.35 (5 H, m).

【0179】

Reference Example 38

8-[3-[1-[(4-cyanophenyl)methyl]-4-bipyridinyl]propoxy]-2-(phenylmethyl)-2,3,4 and 5-tetrahydro-1*H*-2-benz azepine

【Chemical Formula 121】

By doing operation of being similar to Reference Example 4 2 it acquires with Reference Example 37 - (phenylmethyl)-8-[3-(4-bipyridinyl)propoxy]-2-(phenylmethyl)-2,3,4 and 5-tetrahydro-1*H*-2-benz azepine, it acquired title compound as colorless oil.

¹H nmr (CDCl₃); δ 1.20 - 1.80 (11 H, m), 1.85 - 2.05 (2 H, m), 2.75 - 2.90 (4 H, m), 3.10 (2 H, t-like, J = 5.4 Hz), 3.51 (2 H, s), 3.54 (2 H, s), 3.84 (2 H, s), 3.87 (2 H, t, J = 6.6 Hz), 6.51 (1 H, d, J = 2.6 Hz), 6.66 (1 H, dd, J = 8.2, 2.6 Hz), 7.04 (1 H, d, J = 8.2 Hz), 7.20 - 7.55 (5 H, m), 7.44 (2 H, d, J = 8.4 Hz), 7.60 (2 H, d, J =

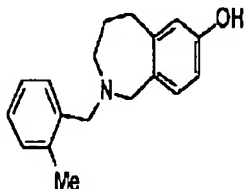
8.4 Hz), 7.60 (2H, d, J = 8.4 Hz).

【0180】

参考例 39

7-ヒドロキシ-2-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化 122】



1) α -ブromo-o-キシレン(3.97ml, 29.6mmol)を、7-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン(5.00g, 28.2mmol)、炭酸カリウム(4.0g)とヨウ化カリウム(触媒量)のエタノール(150ml)懸濁液に室温で滴下した。

混合物を3時間加熱還流し、溶媒を減圧下留去した後、残渣を水-酢酸エチルに溶かし、酢酸エチルで抽出した。

抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。

得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;ヘキサン-酢酸エチル=4:1)により精製して、7-メトキシ-2-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン(6.71g)を無色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.60-1.90 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.88 (2H, t-like, J = 5.4 Hz), 3.07 (2H, t-like, J = 5.4 Hz), 3.46 (2H, s), 3.80 (3H, s), 3.81 (2H, s), 6.62 (1H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 6.73 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.90 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.10-7.35 (4H, m).

2) 上記 1)で得た 7-メトキシ-2-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン(6.71g, 23.8mmol)と 48%臭化水素酸溶液(80ml)の混合物を 140 deg C で 2 時間攪拌した。

室温まで冷却後、氷冷下で 8 規定水酸化ナトリウム水溶液を用いて弱アルカリ性(pH 約 10)とし、酢酸エチルで 2 回抽出した。

抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去すると、表

8.4 Hz).

【0180】

Reference Example 39

7 -hydroxy -2- [(2 -methylphenyl) methyl] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine

[Chemical Formula 122]

1) The;al -bromo -o-xylene (3.97 ml , 29.6mmol) , 7 -methoxy -2, 3, 4, 5-tetrahydro -1H-2- benz azepine (5.00 g, 28.2mmol) , potassium carbonate (4.0 g) with was dripped to ethanol (150 ml) suspension of potassium iodide (catalyst amount) with room temperature .

3 hours heating and refluxing it did mixture , after under vacuum removing solvent , it melted residue in water -ethylacetate , extracted with ethylacetate .

extracted liquid was washed with saturated saline , after drying, solvent under the vacuum was removed with anhydrous magnesium sulfate .

Refining residue which it acquires with silica gel column chromatography (developing solvent ;hexane -ethylacetate =4 : 1) , 7 -methoxy -2- [(2 -methylphenyl) methyl] -2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine it acquired (6.71 g) as colorless oil .

^1H nmr (CDCl_3) ; δ 1.60 - 1.90 (2 H, m) , 2.28 (3 H, s) , 2.88 (2 H, t-like, J =5.4 Hz) , 3.07 (2 H, t-like, J = 5.4 Hz) , 3.46 (2 H, s) , 3.80(3 H, s) , 3.81 (2 H, s) , 6.62 (1 H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz) , 6.73 (1 H, d, J = 2.6 Hz) , 6.90 (1 H, d, J = 8.0Hz) , 7.10 - 7.35 (4 H, m) .

2) Description above 1) So 7 -methoxy -2- where it acquires [(2 -methylphenyl) methyl] - 2, 3, 4and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine (6.71 g, 23.8mmol) with mixture of 48% hydrobromic acid solution (80 ml) 2 hours was agitated with 140 deg C .

To room temperature after cooling, weakly alkaline (pH approximately 10) with it did with under ice cooling making use of 8 rule sodium hydroxide water solution , twice extracted with ethylacetate .

When extracted liquid is washed with saturated saline , after drying, solvent under vacuum is removed with anhydrous

題化合物(5.69g)が mp 148-149 deg C の無色結晶として得られた。

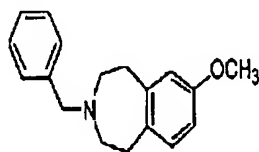
¹H NMR (CDCl₃) δ 1.70-1.85 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.83 (2H, t-like, J = 5.4 Hz), 3.08 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.48 (2H, s), 3.80 (2H, s), 6.50 (1H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 6.61 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.82 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.10-7.30 (4H, m).

[0181]

参考例 40

7-メトキシ-3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン

【化 123】



1) 8-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-2-オン(9.0g,47.5mmol)のエタノール溶液(200ml)を、5%Pd/C を触媒として、室温で接触水素添加反応を行い、8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-2-オン(8.3g)を、mp 162-163 deg C の無色針状晶として得た。

¹H NMR(CDCl₃) δ 3.06 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.49 - 3.60 (2H, m), 3.78 (3H, s), 3.81 (2H, s), 6.0 (1H, br, NH), 6.69 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.76 (1H, dd, J = 2.6, 8.4 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.4 Hz).

2) 上記 1) で得た 8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-2-オン (3.5g, 18.5mmol) のテトラヒドロフラン 溶液 (300ml) に、水素化リチウムアルミニウム (1.4g, 36.8mmol) を室温で少量ずつ加えた。

混合物を 4 時間加熱還流した後、放冷し、攪拌下に水(2.8ml)、次いで 10%水酸化ナトリウム水溶液(2.24ml)を滴下した。

室温で 14 時間攪拌後、生成した沈殿をろ過して除去し、溶媒を減圧下に留去して、7-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン(3.0g)の粗生成物を粘稠な油状物として得た。

3) 上記 2) で得た 7-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン(1.0g)を用いて、参考例 1 の 1) と同様の操作を行うことにより、表題化合物(1.05g)を油状物として得た。

magnesium sulfate, title compound (5.69 g) it acquired as the colorless crystal of mp 148-149 deg C.

¹H nmr (CDCl₃); δ 1.70 - 1.85 (2 H, m), 2.27 (3 H, s), 2.83 (2 H, t-like, J = 5.4 Hz), 3.08 (2 H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.48 (2 H, s), 3.80 (2 H, s), 6.50 (1 H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 6.61 (1 H, d, J = 2.6 Hz), 6.82 (1 H, d, J = 8.0 Hz), 7.10 - 7.30 (4 H, m).

[0181]

Reference Example 40

7-methoxy *3-(phenylmethyl)-2,3,4 and 5-tetrahydro *1H*3-benz azepine

[Chemical Formula 123]

1) 8-methoxy *2,3-dihydro *1H*3-benz azepine -2-on ethanol solution (200 ml) of (9.0 g, 47.5mmol), with 5% Pd /C as catalyst, it did contact hydrogenation reaction with room temperature, it acquired (8.3 g), 8-methoxy *2,3,4,5*tetrahydro *1H*3-benz azepine -2-on as the colorless needle crystal of mp 162*163 deg C.

¹H nmr (CDCl₃); δ 3.06 (2 H, t, J = 6.2 Hz), 3.49 - 3.60 (2 H, m), 3.78 (3 H, s), 3.81 (2 H, s), 6.0 (1 H, br, NH), 6.69 (1 H, d, J = 2.6 Hz), 6.76 (1 H, dd, J = 2.6, 8.4 Hz), 7.04 (1 H, d, J = 8.4 Hz).

2) Description above 1) So 8-methoxy *2,3,4,5*tetrahydro *1H*3-benz azepine -2-on where it acquires lithium aluminum hydride (1.4 g, 36.8mmol) at a time trace was added to tetrahydrofuran solution (300 ml) of (3.5 g, 18.5mmol), with the room temperature.

4 hours heating and refluxing after doing mixture, was cooled, under agitating water(2.8 ml), 10% sodium hydroxide water solution (2.24 ml) was dripped next.

After 14 hours agitating, filtering precipitation which is formed with room temperature, it removed, removed solvent under vacuum, 7-methoxy *2,3,4,5*tetrahydro *1H*3-benz azepine it acquired crude product of (3.0 g) as viscous oil.

3) Description above 2) By operating in same way so 7-methoxy *2,3,4,5*tetrahydro *1H*3-benz azepine where it acquires making use of (1.0 g), Reference Example 1) with, it acquired title compound (1.05 g) as oil.

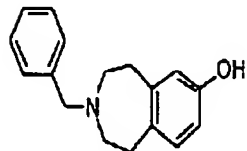
¹H NMR(CDCl₃) δ 2.55 - 2.68 (4H, m), 2.81 - 2.91 (4H, m), 3.64(2H, s), 3.77 (3H, s), 6.58 - 6.68 (2H, m), 6.99 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.18 - 7.40 (5H, m).

[0182]

参考例 41

7-ヒドロキシ-3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン

【化 124】



参考例 40 で得た 7-メトキシ-3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン(0.7g)を用いて、参考例 2 の 2)と同様の操作を行うことにより、表題化合物(0.6g)を mp 134-137 deg C の無色粉末として得た。

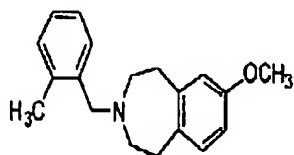
¹H NMR(CDCl₃) δ 2.53 - 2.70 (4H, m), 2.75 - 2.92 (4H, m), ca.3.2 (1H, br, OH), 3.65 (2H, s), 6.49 - 6.60 (2H, m), 6.92 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.18 - 7.40 (5H, m).

[0183]

参考例 42

7-メトキシ-3-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン

【化 125】



参考例 40 で得た 7-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン(1.5g)を用いて、参考例 2 の 1)と同様の操作を行うことにより、表題化合物(1.8g)を油状物として得た。

¹H NMR(CDCl₃) δ 2.39 (3H, s), 2.55 - 2.68 (4H, m), 2.77 - 2.89(4H, m), 3.53 (2H, s), 3.77 (3H, s), 6.58 - 6.67 (2H, m), 6.99 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.10 - 7.37 (4H, m).

[0184]

参考例 43

¹H nmr (CDCl₃); δ 2.55 - 2.68 (4 H, m), 2.81 - 2.91 (4 H, m), 3.64 (2 H, s), 3.77 (3 H, s), 6.58 - 6.68 (2 H, m), 6.99 (1 H, d, J = 8.4 Hz), 7.18 - 7.40 (5 H, m).

[0182]

Reference Example 41

7 -hydroxy *3- (phenylmethyl) - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro *1H*3- benz azepine

[Chemical Formula 124]

By operating in same way 7-methoxy *3- where it acquires with Reference Example 40 (phenylmethyl) - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro *1H*3- benz azepine making use of (0.7 g), Reference Example 2 2) with, itacquired title compound (0.6 g) as colorless powder of mp 134*137 deg C.

¹H nmr (CDCl₃); δ 2.53 - 2.70 (4 H, m), 2.75 - 2.92 (4 H, m), ca.3.2 (1 H, br, OH), 3.65 (2 H, s), 6.49 - 6.60 (2 H, m), 6.92 (1 H, d, J = 8.8 Hz), 7.18 - 7.40 (5 H, m).

[0183]

Reference Example 42

7 -methoxy *3- [(2 -methylphenyl) methyl] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro *1H*3- benz azepine

[Chemical Formula 125]

By operating in same way 7-methoxy *2, 3, 4, 5*tetrahydro *1H*3- benz azepine where it acquires with Reference Example 40 making use of (1.5 g), Reference Example 2 1) with, it acquired title compound (1.8 g) as oil .

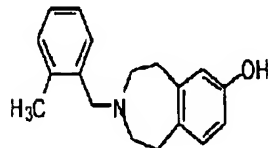
¹H nmr (CDCl₃); δ 2.39 (3 H, s), 2.55 - 2.68 (4 H, m), 2.77 - 2.89 (4 H, m), 3.53 (2 H, s), 3.77(3 H, s), 6.58 - 6.67 (2 H, m), 6.99 (1 H, d, J = 8.4 Hz), 7.10 - 7.37 (4 H, m).

[0184]

Reference Example 43

7-ヒドロキシ-3-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン

【化 126】



参考例 42 で得た 7-メトキシ-3-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン(0.85g)を用いて、参考例 2 の 2)と同様の操作を行うことにより、表題化合物(0.7g)を油状物として得た。

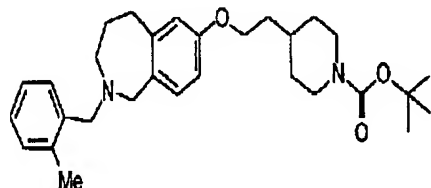
^1H NMR(CDCl_3) δ 2.38 (3H, s), 2.53 - 2.68 (4H, m), 2.72 - 2.87 (4H, m), 3.54 (2H, s), ca. 3.7 (1H, br, OH), 6.48 - 6.58 (2H, m), 6.91 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.05 - 7.37 (4H, m).

【0185】

参考例 44

t-ブチル 4-[2-[[2-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-7-イル]オキシ]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート

【化 127】



参考例 39 で得た 7-ヒドロキシ-2-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン(5.00g, 18.7mmol)と t-ブチル 4-(2-ヨードエチル)-1-ピペリジンカルボキシレート(6.34g, 18.7mmol)の N,N-ジメチルホルムアミド(80ml)溶液に、炭酸カリウム(10.0g)を加え、80 deg C で 12 時間撹拌した。

溶媒を減圧下留去した後、残渣を水-酢酸エチルに溶かし、酢酸エチルで抽出した。

抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。

得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;ヘキサン-酢酸エチル=19:1)によ

7 -hydroxy *3- [(2 -methylphenyl) methyl] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro *1H*3- benz azepine

[Chemical Formula 126]

By operating in same way 7-methoxy *3- where it acquires with Reference Example 42 [(2 -methylphenyl) methyl] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro *1H*3- benz azepine making use of (0.85 g), Reference Example 2 2) with, itacquired title compound (0.7 g) as oil .

^1H nmr (CDCl_3); δ 2.38 (3 H, s), 2.53 - 2.68 (4 H, m), 2.72 - 2.87 (4 H, m), 3.54 (2 H, s), ca. 3.7 (1 H, br, OH), 6.48 - 6.58 (2 H, m), 6.91 (1 H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.05 - 7.37 (4 H, m).

[0185]

Reference Example 44

t-butyl 4- [2 - [[2 - [(2 -methylphenyl) methyl] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine -7-yl] oxy] ethyl] - 1 -piperidine carboxylate

[Chemical Formula 127]

7 -hydroxy -2- where it acquires with Reference Example 39 [(2 -methylphenyl) methyl] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine (5.00 g, 18.7mmol)with t-butyl 4- (2 -iodoethyl) - 1 -piperidine carboxylate to N, N- dimethylformamide (80 ml) solution of (6.34 g, 18.7mmol), 12 hours it agitated with 80 deg C including potassium carbonate (10.0 g).

After under vacuum removing solvent , it melted residue in the water -ethylacetate , extracted with ethylacetate .

extracted liquid was washed with saturated saline , after drying, solvent under the vacuum was removed with anhydrous magnesium sulfate .

Refining residue which it acquires with silica gel column chromatography (developing solvent ;hexane -ethylacetate

り精製して、表題化合物(7.46g)を無色油状物として得た。

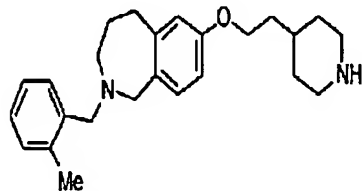
¹H NMR (CDCl₃) δ 1.00-1.30 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.60-1.80 (7H, m), 2.28 (3H, s), 2.60-2.80 (2H, m), 2.86 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.06 (2H, t-like, J = 5.2Hz), 3.46 (2H, s), 3.79 (2H, s), 3.98 (2H, t, J = 5.6 Hz), 4.00-4.20 (2H, m), 6.59 (1H, dd, J = 8.0, 2.4 Hz), 6.71 (1H, d, J = 2.4Hz), 6.88 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.05-7.30 (4H, m).

【0186】

参考例 45

2-[(2-メチルフェニル)メチル]-7-[2-(4-ピペリジニル)エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化 128】



参考例 44 で得た t-ブチル 4-[2-[2-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-7-イル]オキシ]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート(7.46g, 15.6mmol)の酢酸エチル溶液(30ml)に 4 規定塩化水素-酢酸エチル溶液(100ml)を室温にて加え、2 時間攪拌した。

溶媒を減圧下留去した後、残渣を炭酸カリウム水溶液でアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出した。

抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水炭酸カリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去することにより、表題化合物(5.20g)を無色油状物として得た。

この粗生成物は、さらに精製することなく次の反応に用いた。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.00-1.30 (2H, m), 1.60-1.80 (8H, m), 2.27 (3H, s), 2.60-2.80 (2H, m), 2.87 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.05 (2H, t-like, J = 5.2Hz), 3.46 (2H, s), 3.79 (2H, s), 3.97 (2H, t, J = 5.6 Hz), 4.00-4.20 (2H, m), 6.58 (1H, dd, J = 8.0, 2.4 Hz), 6.72 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.88 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.05-7.30 (4H, m).

【0187】

=19:1), it acquired title compound (7.46 g) as colorless oil .

¹H nmr (CDCl₃); δ 1.00 - 1.30 (2 H, m), 1.46 (9 H, s), 1.60 - 1.80 (7 H, m), 2.28 (3 H, s), 2.60 - 2.80 (2 H, m), 2.86 (2 H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.06 (2 H, t-like, J = 5.2Hz), 3.46 (2 H, s), 3.79 (2 H, s), 3.98 (2 H, t, J = 5.6 Hz), 4.00 - 4.20 (2 H, m), 6.59 (1 H, dd, J = 8.0, 2.4 Hz), 6.71 (1 H, d, J = 2.4Hz), 6.88 (1 H, d, J = 8.0 Hz), 7.05 - 7.30 (4 H, m).

【0186】

Reference Example 45

2 - [(2 -methylphenyl) methyl] - 7 - [2 - (4 -bipyridinyl) ethoxy] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine

【Chemical Formula 128】

t-butyl 4- which is acquired with Reference Example 44 [2 - [2 - [(2 -methylphenyl) methyl] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine -7-yl] oxy] ethyl] - 1 -piperidine carboxylate it added 4 rule hydrogen chloride -ethylacetate solution (100 ml) to ethylacetate solution (30 ml) of (7.46 g, 15.6mmol) with room temperature , 2 hours agitated.

After under vacuum removing solvent , with aqueous potassium carbonate solution it designated residue as alkalinity , extracted with ethylacetate .

You acquired title compound (5.20 g) you washed extracted liquid with saturated saline , afterdrying, by under vacuum removing solvent with anhydrous potassium carbonate , as the colorless oil .

It used this crude product , for following reaction furthermore withoutrefining.

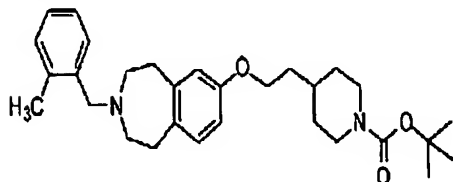
¹H nmr (CDCl₃); δ 1.00 - 1.30 (2 H, m), 1.60 - 1.80 (8 H, m), 2.27 (3 H, s), 2.60 - 2.80 (2 H, m), 2.87 (2 H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.05 (2 H, t-like, J = 5.2Hz), 3.46 (2 H, s), 3.79 (2 H, s), 3.97 (2 H, t, J = 5.6 Hz), 4.00 - 4.20 (2 H, m), 6.58 (1 H, dd, J = 8.0, 2.4 Hz), 6.72 (1 H, d, J = 2.4 Hz), 6.88 (1 H, d, J = 8.0 Hz), 7.05 - 7.30 (4 H, m).

【0187】

参考例 46

t-ブチル 4-[2-[[3-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]オキシ]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート

【化 129】



参考例 43 で得た 7-ヒドロキシ-3-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン(0.23g)を用いて、参考例 2 の 3)と同様の操作を行うことにより、表題化合物(0.29g)を粘潤な油状物として得た。

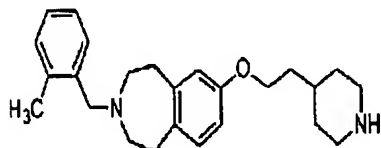
¹H NMR(CDCl₃) δ 1.02 - 1.27 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.55 - 1.79 (5H, m), 2.39 (3H, s), 2.56 - 2.89 (10H, m), 3.54 (2H, s), 3.92 - 4.17 (4H, m), 6.57 - 6.67 (2H, m), 6.98 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.05 - 7.37 (4H, m).

【0188】

参考例 47

3-[(2-メチルフェニル)メチル]-7-[2-(4-ピペリジニル)エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン

【化 130】



参考例 46 で得た t-ブチル 4-[2-[[3-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]オキシ]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート(0.23g)を用いて、参考例 3 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(0.185g)を油状物として得た。

¹H NMR(CDCl₃) δ 1.10 - 1.33 (2H, m), 1.60 - 1.83 (3H, m), 1.92 - 2.08 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.50 - 2.77 (7H, m), 2.78 - 2.90 (4H, m), 3.02 - 3.17 (2H, m), 3.53 (2H, s), 3.97 (2H, t, J = 5.9 Hz), 6.57 - 6.69 (2H, m), 6.98 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.11 - 7.22 (3H, m), 7.25 - 7.37 (1H, m).

Reference Example 46

t-butyl 4-[2-[[3-[(2-methylphenyl)methyl]-2,3,4 and 5-tetrahydro-1H-3-benzazepine-7-yl]oxy]ethyl]-1-piperidine carboxylate

[Chemical Formula 129]

By operating in same way 7-hydroxy-3- where it acquires with Reference Example 43 [(2-methylphenyl)methyl]-2,3,4 and 5-tetrahydro-1H-3-benzazepine making use of (0.23 g), Reference Example 2 3) with, itacquired title compound (0.29 g) as viscous oil.

¹H nmr (CDCl₃); δ 1.02 - 1.27 (2 H, m), 1.46 (9 H, s), 1.55 - 1.79 (5 H, m), 2.39 (3 H, s), 2.56 - 2.89 (10 H, m), 3.54 (2 H, s), 3.92 - 4.17 (4 H, m), 6.57 - 6.67 (2 H, m), 6.98 (1 H, d, J = 8.1 Hz), 7.05 - 7.37 (4 H, m).

【0188】

Reference Example 47

3-[(2-methylphenyl)methyl]-7-[2-(4-bipyridinyl)ethoxy]-2,3,4 and 5-tetrahydro-1H-3-benzazepine

[Chemical Formula 130]

By doing operation of being similar to Reference Example 3 t-butyl 4- which is acquired with Reference Example 46 [2-[[3-[(2-methylphenyl)methyl]-2,3,4 and 5-tetrahydro-1H-3-benzazepine-7-yl]oxy]ethyl]-1-piperidine carboxylate making use of (0.23 g), itacquired title compound (0.185 g) as oil.

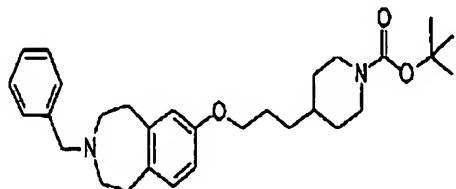
¹H nmr (CDCl₃); δ 1.10 - 1.33 (2 H, m), 1.60 - 1.83 (3 H, m), 1.92 - 2.08 (2 H, m), 2.39 (3 H, s), 2.50 - 2.77 (7 H, m), 2.78 - 2.90 (4 H, m), 3.02 - 3.17 (2 H, m), 3.53 (2 H, s), 3.97 (2 H, t, J = 5.9 Hz), 6.57 - 6.69 (2 H, m), 6.98 (1 H, d, J = 8.0 Hz), 7.11 - 7.22 (3 H, m), 7.25 - 7.37 (1 H, m).

[0189]

参考例 48

t-ブチル 4-[3-[[3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]オキシ]プロピル]-1-ピペリジンカルボキシレート

[化 131]



参考例 41 で得た 7-ヒドロキシ-3-フェニルメチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン(0.11g)を用いて、参考例 2 の 3)と同様の操作を行うことにより、表題化合物(0.17g)を粘稠な油状物として得た。

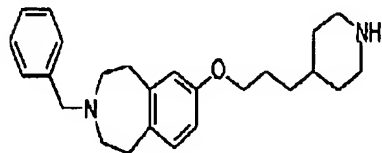
¹H NMR(CDCl₃) δ 0.97 - 1.23 (2H, m), 1.30 - 1.48 (12H, m), 1.58 - 1.86 (4H, m), 2.54 - 2.77 (6H, m), 2.80 - 2.92 (4H, m), 3.63 (2H, s), 3.91 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.98 - 4.16 (2H, m), 6.57 - 6.66 (2H, m), 6.97 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.21 - 7.38 (5H, m).

[0190]

参考例 49

3-(フェニルメチル)-7-[3-(4-ピペリジニル)プロポキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン

[化 132]



参考例 48 で得た t-ブチル 4-[3-[[3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]オキシ]プロピル]-1-ピペリジンカルボキシレート(0.15g)を用いて、参考例 3 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(0.11g)を油状物として得た。

¹H NMR(CDCl₃) δ 1.03 - 1.49 (5H, m), 1.63 - 1.99 (5H, m), 2.49 - 2.69 (6H, m), 2.78 - 2.93 (4H, m), 3.01 - 3.19 (2H, m), 3.63 (2H, s), 3.90 (2H, t, J = 6.2 Hz), 6.56 - 6.68 (2H, m), 6.97 (1H,

[0189]

Reference Example 48

t-butyl 4-[3 - [[3 - (phenylmethyl) - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro *1H*3- benz azepine *7*yl] oxy] propyl] - 1 -piperidine carboxylate

[Chemical Formula 131]

By operating in same way 7-hydroxy *3- phenylmethyl *2, 3, 4, 5*tetrahydro *1H*3- benz azepine where it acquires with Reference Example 41 making use of (0.11 g), Reference Example 2 3) with, it acquired title compound (0.17 g) as viscous oil .

¹H nmr (CDCl₃); δ 0.97 - 1.23 (2 H, m), 1.30 - 1.48 (12 H, m), 1.58 - 1.86 (4 H, m), 2.54 - 2.77 (6 H, m), 2.80 - 2.92 (4 H, m), 3.63 (2 H, s), 3.91 (2 H, t, J = 6.4 Hz), 3.98 - 4.16 (2 H, m), 6.57 - 6.66 (2 H, m), 6.97 (1 H, d, J = 7.7 Hz), 7.21 - 7.38 (5 H, m).

[0190]

Reference Example 49

3 - (phenylmethyl) - 7 - [3 - (4 -bipyridinyl) propoxy] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro *1H*3- benz azepine

[Chemical Formula 132]

By doing operation of being similar to Reference Example 3 t-butyl 4- which is acquired with Reference Example 48 [3 - [[3 - (phenylmethyl) - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro *1H*3- benz azepine *7*yl] oxy] propyl] - 1 -piperidine carboxylate making use of (0.15 g), itacquired title compound (0.11 g) as oil .

¹H nmr (CDCl₃); δ 1.03 - 1.49 (5 H, m), 1.63 - 1.99 (5 H, m), 2.49 - 2.69 (6 H, m), 2.78 - 2.93 (4 H, m), 3.01 - 3.19 (2 H, m), 3.63 (2 H, s), 3.90 (2 H, t, J = 6.2 Hz), 6.56 - 6.68 (2 H, m), 6.97 (1 H, d, J = 7.7 Hz), 7.20

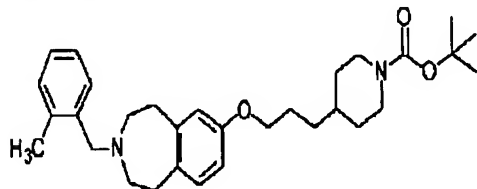
d, J = 7.7 Hz), 7.20 - 7.40 (5H, m).

【0191】

参考例 50

t-ブチル 4-[3-[[3-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]オキシ]プロピル]-1-ピペリジンカルボキシレート

【化 133】



参考例 43 で得た 7-ヒドロキシ-3-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン(0.11g)を用いて、参考例 2 の 3)と同様の操作を行うことにより、表題化合物(0.15g)を粘稠な油状物として得た。

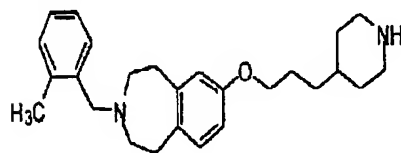
¹H NMR(CDCl₃) δ 0.99 - 1.22 (2H, m), 1.29 - 1.50 (12H, m), 1.53 - 1.87 (4H, m), 2.39 (3H, s), 2.54 - 2.90 (10H, m), 3.53 (2H, s), 3.91 (2H, t, J = 6.4 Hz), 4.00 - 4.17 (2H, m), 6.57 - 6.67 (2H, m), 6.98 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.10 - 7.22 (3H, m), 7.24 - 7.36 (1H, m).

【0192】

参考例 51

3-[(2-メチルフェニル)メチル]-7-[3-(4-ピペリジニル)プロポキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン

【化 134】



参考例 50 で得た t-ブチル 4-[3-[[3-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]オキシ]プロピル]-1-ピペリジンカルボキシレート(0.14g)を用いて、参考例 3 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(0.105g)を油状物として得た。

¹H NMR(CDCl₃) δ 1.00 - 1.46 (5H, m), 1.58 - 2.03 (5H, m), 2.39 (3H, s), 2.42 - 2.89 (10H, m),

- 7.40 (5 H, m).

【0191】

Reference Example 50

t-butyl 4- [3 - [[3 - [(2 -methylphenyl) methyl] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro *1H*3- benz azepine *7*yl] oxy] propyl] - 1 -piperidine carboxylate

[Chemical Formula 133]

By operating in same way 7 -hydroxy *3- where it acquires with Reference Example 43 [(2 -methylphenyl) methyl] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro *1H*3- benz azepine making use of (0.11 g), Reference Example 2 3) with, itacquired title compound (0.15 g) as viscous oil .

¹H nmr (CDCl₃); de 0.99 - 1.22 (2 H, m), 1.29 - 1.50 (12 H, m), 1.53 - 1.87 (4 H, m), 2.39 (3 H, s), 2.54 - 2.90 (10 H, m), 3.53 (2 H, s), 3.91 (2 H, t, J = 6.4 Hz), 4.00 - 4.17 (2 H, m), 6.57 - 6.67 (2 H, m), 6.98 (1 H, d, J = 8.1 Hz), 7.10 - 7.22 (3 H, m), 7.24 - 7.36 (1 H, m).

【0192】

Reference Example 51

3 - [(2 -methylphenyl) methyl] - 7 - [3 - (4 -bipyridinyl) propoxy] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro *1H*3- benz azepine

[Chemical Formula 134]

By doing operation of being similar to Reference Example 3 t-butyl 4- which is acquired with Reference Example 50 [3 - [[3 - [(2 -methylphenyl) methyl] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro *1H*3- benz azepine *7*yl] oxy] propyl] - 1 -piperidine carboxylate making use of (0.14 g), itacquired title compound (0.105 g) as oil .

¹H nmr (CDCl₃); de 1.00 - 1.46 (5 H, m), 1.58 - 2.03 (5 H, m), 2.39 (3 H, s), 2.42 - 2.89 (10 H,

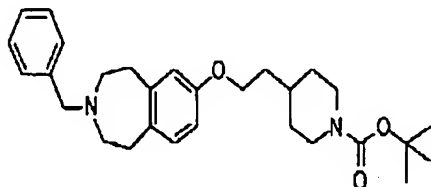
3.02 - 3.18 (2H, m), 3.53 (2H, s), 3.91 (2H, t, J = 6.4 Hz), 6.56 - 6.67 (2H, m), 6.98 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.02 - 7.21 (3H, m), 7.24 - 7.37 (1H, m).

[0193]

参考例 52

t-ブチル 4-[2-[[3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]オキシ]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート

【化 135】



参考例 41 で得た 7-ヒドロキシ-3-フェニルメチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン(0.25g)を用いて、参考例 2 の 3)と同様の操作を行うことにより、表題化合物(0.36g)を粘稠な油状物として得た。

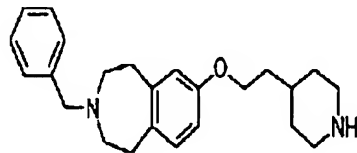
¹H NMR(CDCl₃) δ 1.03 - 1.28 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.50 - 1.79 (5H, m), 2.55 - 2.92 (10H, m), 3.64 (2H, s), 3.91 - 4.16 (4H, m), 6.56 - 6.67 (2H, m), 6.97 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.21 - 7.38 (5H, m).

[0194]

参考例 53

3-(フェニルメチル)-7-[2-(4-ピペリジニル)エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン

【化 136】



参考例 52 で得た t-ブチル 4-[2-[[3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]オキシ]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート(0.34g)を用いて、参考例 3 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(0.265g)を油状物として得た。

¹H NMR(CDCl₃) δ 1.40 - 2.08 (8H, m), 2.68 - 3.00 (10H, m), 3.30 - 3.46 (2H, m), 3.81 (2H, s),

m), 3.02 - 3.18 (2H, m), 3.53 (2H, s), 3.91 (2H, t, J = 6.4 Hz), 6.56 - 6.67 (2H, m), 6.98 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.02 - 7.21 (3H, m), 7.24 - 7.37 (1H, m).

[0193]

Reference Example 52

t-butyl 4-[2-[[3-(phenylmethyl)-2,3,4 and 5-tetrahydro-1H-3-benzazepine-7-yl]oxy]ethyl]-1-piperidine carboxylate

[Chemical Formula 135]

By operating in same way 7-hydroxy 3-phenylmethyl 2,3,4,5-tetrahydro 1H-3-benzazepine where it acquires with Reference Example 41 making use of (0.25 g), Reference Example 2 3) with, it acquired title compound (0.36 g) as viscous oil.

¹H nmr (CDCl₃); δ 1.03 - 1.28 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.50 - 1.79 (5H, m), 2.55 - 2.92 (10H, m), 3.64 (2H, s), 3.91 - 4.16 (4H, m), 6.56 - 6.67 (2H, m), 6.97 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.21 - 7.38 (5H, m).

[0194]

Reference Example 53

3-(phenylmethyl)-7-[2-(4-bipyridinyl)ethoxy]-2,3,4 and 5-tetrahydro 1H-3-benzazepine

[Chemical Formula 136]

By doing operation of being similar to Reference Example 3 t-butyl 4- which is acquired with Reference Example 52 [2-[[3-(phenylmethyl)-2,3,4 and 5-tetrahydro 1H-3-benzazepine-7-yl]oxy]ethyl]-1-piperidine carboxylate making use of (0.34 g), it acquired title compound (0.265 g) as oil.

¹H nmr (CDCl₃); δ 1.40 - 2.08 (8H, m), 2.68 - 3.00 (10H, m), 3.30 - 3.46 (2H, m), 3.81 (2

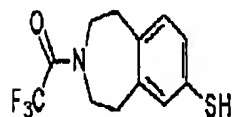
3.95 (2H, t, J = 5.7 Hz), 6.55 - 6.65 (2H, m), 6.97 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.28 - 7.38 (5H, m).

【0195】

参考例 54

2,2,2-トリフルオロ-1-(7-スルファニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-3-イル)-1-エタノン

【化 137】



3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-スルホニルクロリド (10.0g, 29.3mmol) の酢酸 (80ml) 溶液に亜鉛末 (10g, 153mmol) を加え、10 分間加熱還流した。

固形物を濾過にて除去し、濾液を減圧下濃縮した後、残渣を水-酢酸エチルに溶かし、酢酸エチルで抽出した。

抽出液を炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、表題化合物 (6.35g) を mp 81-85 deg C の無色結晶として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.85-3.00 (4H, m), 3.42 (1H, s), 3.60-3.80 (4H, m), 6.95-7.15 (3H, m).

H, s), 3.95 (2 H, t, J = 5.7 Hz), 6.55 - 6.65 (2 H, m), 6.97 (1 H, d, J = 8.4 Hz), 7.28 - 7.38 (5 H, m).

【0195】

Reference Example 54

2, 2 and 2 -trifluoro -1- (7 -sulfanyl -2, 3, 4, 5-tetrahydro -1H-3- benz azepine -3- yl) - 1 -ethanone

[Chemical Formula 137]

3 - (trifluoroacetyl) - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-sulfonyl chloride 10 min heating and refluxing it made acetic acid (80 ml) solution of(10.0 g, 29.3mmol) including zinc dust (10 g, 153mmol).

It removed solid with filtration, after under vacuum concentrating filtrate , it melted residue in water -ethylacetate ,extracted with ethylacetate .

sequential you washed extracted liquid with sodium bicarbonate water solution , saturated saline , after drying, under the vacuum removed solvent with anhydrous magnesium sulfate , you acquired title compound (6.35 g) as colorless crystal of mp 81-85 deg C.

¹H nmr (CDCl₃) δ 2.85 - 3.00 (4 H, m), 3.42 (1 H, s), 3.60 - 3.80 (4 H, m), 6.95 - 7.15 (3 H, m).

元素分析値	C ₁₂ H ₁₂ F ₃ NOS・H ₂ O として
elemental analysis values	C ₁₂ H ₁₂ F ₃ NOS *H ₂ O doing
計算値: C,	49.14; H, 4.81; N, 4.78.
calculated value : C,	49.14 ; H, 4.81; N, 4.78.
実験値: C,	49.22; H, 4.06; N, 4.85.
experimental value : C,	49.22 ; H, 4.06; N, 4.85.

【0196】

参考例 55

t-ブチル 4-[2-[[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]スルファニル]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート

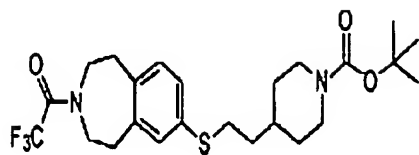
【0196】

Reference Example 55

t-butyl 4- [2 - [[3 - (trifluoroacetyl) - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl] sulfanyl] ethyl] - 1 -piperidine carboxylate

【化 138】

[Chemical Formula 138]



参考例 54 で得た 2,2,2-トリフルオロ-1-(7-スルファニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-3-イル)-1-エタノン (2.41g, 8.75mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド溶液に、t-ブチル 4-(2-ヨードエチル)-1-ピペリジンカルボキシレート (2.97g, 8.76mmol) および無水炭酸カリウム (1g) を加え、室温で 2 時間攪拌した。

溶媒を減圧下留去後、残渣を水-酢酸エチルに溶かし、酢酸エチルで抽出した。

抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。

得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;ヘキサン-酢酸エチル=4:1)により精製して、表題化合物 (3.49g) を mp 100-102 deg C の無色結晶として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.00-1.20 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.50-1.75 (5H, m), 2.55-2.80 (2H, m), 2.85-3.00 (6H, m), 3.60-3.80 (4H, m), 4.00-4.15 (2H, m), 7.00-7.20 (3H, m).

元 素 分 析 値

C₂₄H₃₃F₃N₂O₃S として

elemental analysis values

C₂₄H₃₃F₃N₂O₃S
doing

2, 2 and 2-trifluoro-1- where it acquires with Reference Example 54 (7 -sulfanyl -2, 3, 4, 5-tetrahydro -1H-3- benz azepine -3- yl) - 1 -ethanone to N, N- dimethylformamide solution of (2.41 g, 8.75mmol), 2 hours it agitated with room temperature t-butyl 4- (2 -iodoethyl) -1 -piperidine carboxylate (2.97 g, 8.76mmol) and including anhydrous potassium carbonate (1 g).

solvent under vacuum after removing, it melted residue in the water -ethylacetate , extracted with ethylacetate .

extracted liquid was washed with saturated saline , after drying, solvent under the vacuum was removed with anhydrous magnesium sulfate .

Refining residue which it acquires with silica gel column chromatography (developing solvent ;hexane -ethylacetate =4 : 1), it acquired title compound (3.49 g) as colorless crystal of mp 100-102 deg C .

¹H nmr (CDCl₃) ;δ 1.00 - 1.20 (2 H, m), 1.45 (9 H, s), 1.50 - 1.75 (5 H, m), 2.55 - 2.80 (2 H, m), 2.85 - 3.00 (6 H, m), 3.60 - 3.80 (4 H, m), 4.00 - 4.15 (2 H, m), 7.00 - 7.20 (3 H, m).

計算値:				C,	59.24;	H,	6.84;	N,	5.76.
calculated value :				C,	59.24 ;	H,	6.84 ;	N,	5.76 .
実	値	値		C,	59.21;	H,	6.79;	N,	5.75.
Truth	Isao value	Value		C,	59.21 ;	H,	6.79 ;	N,	5.75 .

【0197】

参考例 56

t-ブチル 4-[2-[(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)スルファニル]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート

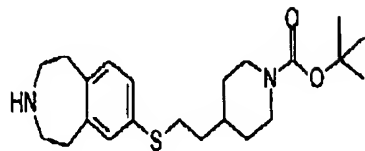
【化 139】

[0197]

Reference Example 56

t-butyl 4- [2 - [(2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) sulfanyl] ethyl] - 1 -piperidine carboxylate

[Chemical Formula 139]



参考例 55 で得た t-ブチル 4-[[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]スルファニル]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート (1.70g, 3.49mmol) のメタノール溶液 (20ml) に、水 (10ml) および飽和炭酸カリウム水溶液 (10ml) を加え、室温で 2 時間撹拌した。

メタノールを減圧下留去した後、残渣を水-酢酸エチルに溶解し、酢酸エチルで 2 回抽出した。

抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水炭酸カリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去することにより、表題化合物 (1.50g) を無色油状物として得た。

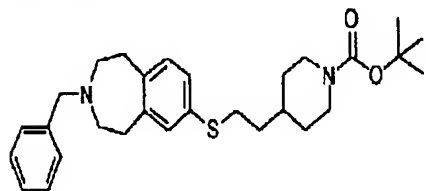
¹H NMR (CDCl₃) δ 1.00-1.20 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.50-1.75 (5H, m), 2.00-2.20 (1H, br), 2.55-2.80 (2H, m), 2.80-3.00 (10H, m), 3.95-4.15 (2H, m), 7.00-7.10 (3H, m).

【0198】

参考例 57

t-ブチル 4-[[3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]スルファニル]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート

【化 140】



臭化ベンジル (0.503ml, 4.23mmol) を、参考例 56 で得た t-ブチル 4-[[3-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)スルファニル]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート (1.50g, 3.84mmol) と炭酸カリウム (2.5g) のエタノール (50ml) 懸濁液に室温で滴下した。

混合物を室温で 10 時間撹拌し、溶媒を減圧下留去した後、残渣を水-酢酸エチルに溶かし、酢酸エチルで抽出した。

抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。

t-butyl 4- which is acquired with Reference Example 55 [2 - [[3 - (trifluoroacetyl) - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl] sulfanyl] ethyl] - 1 -piperidine carboxylate to methanol solution (20 ml) of (1.70 g, 3.49mmol), 2 hours it agitated with room temperature water (10 ml) and including saturated aqueous potassium carbonate solution (10 ml).

After under vacuum removing methanol , it melted residue in the water -ethylacetate , twice extracted with ethylacetate .

You acquired title compound (1.50 g) you washed extracted liquid with saturated saline , after drying, by under vacuum removing solvent with anhydrous potassium carbonate , as the colorless oil .

¹H nmr (CDCl₃) δ 1.00 - 1.20 (2 H, m), 1.45 (9 H, s), 1.50 - 1.75 (5 H, m), 2.00 - 2.20 (1 H, br), 2.55 - 2.80 (2 H, m), 2.80 - 3.00 (10 H, m), 3.95 - 4.15 (2 H, m), 7.00 - 7.10 (3 H, m).

【0198】

Reference Example 57

t-butyl 4- [2 - [[3 - (phenylmethyl) - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl] sulfanyl] ethyl] - 1 -piperidine carboxylate

[Chemical Formula 140]

t-butyl 4- which acquires benzyl bromide (0.503 ml , 4.23mmol) , with Reference Example 56 [2 - [(2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) sulfanyl] ethyl] - 1 -piperidine carboxylate (1.50 g, 3.84mmol) with it dripped to ethanol (50 ml) suspension of potassium carbonate (2.5 g) with room temperature .

10 hours it agitated mixture with room temperature , after under vacuum removing solvent , it melted residue in water -ethylacetate , extracted with ethylacetate .

extracted liquid was washed with saturated saline , after drying, solvent under the vacuum was removed with anhydrous magnesium sulfate

得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒、ヘキサン-酢酸エチル=3:1)により精製して、表題化合物 (1.52g)を無色油状物として得た。

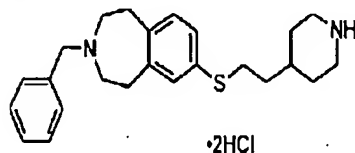
^1H NMR (CDCl_3) δ 1.00-1.20 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.50-1.80 (5H, m), 2.50-2.80 (6H, m), 2.80-3.00 (6H, m), 3.63 (2H, s), 3.95-4.15 (2H, m), 6.95-7.10 (3H, m), 7.20-7.40 (5H, m).

【0199】

参考例 58

3-(フェニルメチル)-7-[[2-(4-ピペリジニル)エチル]スルファニル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン 2 塩酸塩

【化 141】



参考例 57 で得た t-ブチル 4-[2-[[3-フェニルメチル-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)]スルファニル]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート (1.52g, 3.16mmol) のエタノール溶液 (30ml) に 4 規定塩化水素(酢酸エチル溶液、30ml)を加え、室温で 1 時間攪拌した。

溶媒を減圧下留去した後、残渣を炭酸カリウム水でアルカリ性にし、ついで水-酢酸エチルに溶解し、酢酸エチルで 2 回抽出した。

抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水炭酸カリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去することにより、表題化合物のフリー塩基体 (1.21g) を無色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.95-1.20 (2H, m), 1.40-1.75 (5H, m), 1.80-1.90 (1H, br), 2.45-2.70 (6H, m), 2.80-3.10 (8H, m), 3.62 (2H, s), 6.95-7.10 (3H, m), 7.20-7.40 (5H, m).

上記フリー塩基体 (240mg) のエタノール溶液を 2 当量の塩化水素(エタノール溶液)で処理し、表題化合物 (240mg) を mp 246 deg C (dec.) の無色結晶として得た。

anhydrous magnesium sulfate .

Refining residue which it acquires with silica gel column chromatography (developing solvent ;hexane -ethylacetate =3:1), it acquired title compound (1.52 g) as colorless oil .

^1H nmr (CDCl_3); δ 1.00 - 1.20 (2 H, m), 1.45 (9 H, s), 1.50 - 1.80 (5 H, m), 2.50 - 2.80 (6 H, m), 2.80 - 3.00 (6 H, m), 3.63 (2 H, s), 3.95 - 4.15 (2 H, m), 6.95 - 7.10 (3 H, m), 7.20 - 7.40 (5 H, m).

【0199】

Reference Example 58

3 - (phenylmethyl) - 7 - [[2 - (4 -bipyridinyl) ethyl] sulfanyl] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine dihydrochloride

[Chemical Formula 141]

t-butyl 4- which is acquired with Reference Example 57 [2 - [[3 -phenylmethyl - (2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl)] sulfanyl] ethyl] - 1 -piperidine carboxylate to ethanol solution (30 ml) of (1.52 g, 3.16mmol) 1 hour it agitated with room temperature including 4 rule hydrogen chloride (ethylacetate solution , 30ml).

After under vacuum removing solvent , with aqueous potassium carbonate it designated residue as alkalinity , melted in water -ethylacetate next, twice extracted with ethylacetate .

You acquired free base body (1.21 g) of title compound you washed extracted liquid with saturated saline , after drying, by under vacuum removing solvent with anhydrous potassium carbonate , as colorless oil .

^1H nmr (CDCl_3); δ 0.95 - 1.20 (2 H, m), 1.40 - 1.75 (5 H, m), 1.80 - 1.90 (1 H, br), 2.45 -2.70 (6 H, m), 2.80 - 3.10 (8 H, m), 3.62 (2 H, s), 6.95 - 7.10 (3 H, m), 7.20 - 7.40 (5 H, m).

It treated ethanol solution of above-mentioned free base body (240 mg) with the hydrogen chloride (ethanol solution) of 2 equivalent , it acquired title compound (240 mg) as colorless crystal of the mp 246 deg C (dec).

元素分析値

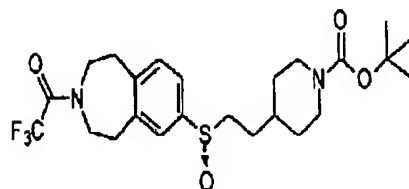
C₂₄H₃₂N₂S•2HCl•0.5H₂O として

elemental analysis values		C ₂₄ H ₃₂ N ₂ S*2HCl *0.5H ₂ O doing			
計算値: C,		62.32; H,	7.63;	N, 6.06.	
calculated value : C,		62.32 ; H,	7.63 ;	N, 6.06.	
実験値	: C,	62.83; H,	7.65;	N, 6.44.	
experimental value	:C,	62.83 ; H,	7.65 ;	N, 6.44.	

【0200】

参考例 59

t-ブチル 4-[2-[[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]スルフィニル]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート



【化 142】

m-クロロ過安息香酸 (683mg, 3.95mmol) を、参考例 55 で得た t-ブチル 4-[2-[[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]スルフィニル]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート (1.70g, 3.49mmol) のクロロホルム (30ml) 溶液に室温で少量ずつ加えた。

混合物を室温で 30 分間攪拌した後、水-酢酸エチルに溶解し、酢酸エチルで抽出した。

抽出液をチオ硫酸ナトリウム水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。

得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;ヘキサン-酢酸エチル=1:4)により精製して、表題化合物 (1.71g) を無色油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.00-1.20 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.50-1.80 (5H, m), 2.55-2.90 (4H, m), 3.00-3.15 (4H, m), 3.65-3.90 (4H, m), 4.00-4.15 (2H, m), 7.25-7.45 (3H, m).

【0201】

【0200】

Reference Example 59

t-butyl 4- [2 - [[3 - (trifluoroacetyl) - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl] sulfinyl] ethyl] - 1 -piperidine carboxylate

[Chemical Formula 142]

t-butyl 4- which acquires m-chloro perbenzoic acid (683 mg , 3.95mmol), with Reference Example 55 [2 - [[3 - (trifluoroacetyl) - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl] sulfanyl] ethyl] - 1 -piperidine carboxylate at a time trace it added to chloroform (30 ml) solution of (1.70 g, 3.49mmol) with the room temperature .

30 min after agitating, it melted mixture in water -ethylacetate with room temperature , extracted with ethylacetate .

extracted liquid sequential was washed with sodium thiosulfate aqueous solution , sodium bicarbonate water solution , and saturated saline , after drying, solvent under vacuum was removed with anhydrous magnesium sulfate .

Refining residue which it acquires with silica gel column chromatography (developing solvent ;hexane -ethylacetate =1:4), it acquired title compound (1.71 g) as colorless oil .

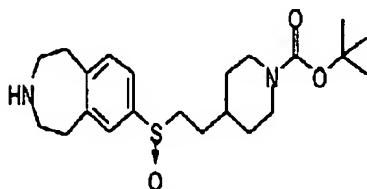
¹H nmr (CDCl₃) δ 1.00 - 1.20 (2 H, m), 1.44 (9 H, s), 1.50 - 1.80 (5 H, m), 2.55 - 2.90 (4 H, m), 3.00 - 3.15 (4 H, m), 3.65 - 3.90 (4 H, m), 4.00 - 4.15 (2 H, m), 7.25 - 7.45 (3 H, m).

【0201】

参考例 60

t-ブチル 4-[2-[(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)スルフィニル]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート

【化 143】



参考例 59 で得た t-ブチル 4-[2-[[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]スルフィニル]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート (1.70g, 3.38mmol) を用いて、参考例 56 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (1.50g) を無色油状物として得た。

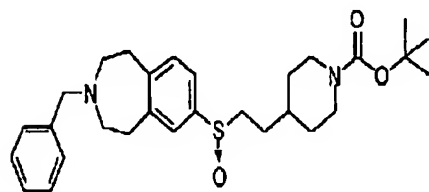
¹H NMR (CDCl₃) δ 1.00-1.20 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.50-1.80 (5H, m), 2.00-2.10 (1H, br), 2.55-3.10 (12H, m), 4.00-4.15 (2H, m), 7.20-7.40 (3H, m).

【0202】

参考例 61

t-ブチル 4-[2-[[3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]スルフィニル]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート

【化 144】



参考例 60 で得た t-ブチル 4-[2-[(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)スルフィニル]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート (1.50g, 3.69mmol)、および臭化ベンジル (0.483ml, 4.06mmol) を用いて、参考例 22 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (1.39g) を無色油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.95-1.20 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.50-1.80 (5H, m), 2.50-2.85 (8H, m), 2.90-3.05 (4H, m), 3.63 (2H, s), 3.95-4.15 (2H, m), 7.15-7.40 (8H, m).

Reference Example 60

t-butyl 4-[2-[(2,3,4 and 5-tetrahydro-1H-3-benzazepine-7-yl)sulfinyl]ethyl]-1-piperidine carboxylate

【Chemical Formula 143】

By doing operation of being similar to Reference Example 56 t-butyl 4- which is acquired with Reference Example 59 [2-[[3-(trifluoroacetyl)-2,3,4 and 5-tetrahydro-1H-3-benzazepine-7-yl]sulfinyl]ethyl]-1-piperidine carboxylate making use of (1.70 g, 3.38mmol), it acquired title compound (1.50 g) as colorless oil.

¹H nmr (CDCl₃); δ 1.00 - 1.20 (2 H, m), 1.44 (9 H, s), 1.50 - 1.80 (5 H, m), 2.00 - 2.10 (1 H, br), 2.55 - 3.10 (12 H, m), 4.00 - 4.15 (2 H, m), 7.20 - 7.40 (3 H, m).

【0202】

Reference Example 61

t-butyl 4-[2-[[3-(phenylmethyl)-2,3,4 and 5-tetrahydro-1H-3-benzazepine-7-yl]sulfinyl]ethyl]-1-piperidine carboxylate

【Chemical Formula 144】

By doing operation of being similar to Reference Example 22 t-butyl 4- which is acquired with Reference Example 60 [2-[(2,3,4 and 5-tetrahydro-1H-3-benzazepine-7-yl)sulfinyl]ethyl]-1-piperidine carboxylate (1.50 g, 3.69mmol), and making use of the benzyl bromide (0.483 ml, 4.06mmol), it acquired title compound (1.39 g) as colorless oil.

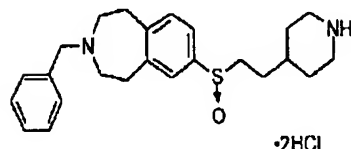
¹H nmr (CDCl₃); δ 0.95 - 1.20 (2 H, m), 1.44 (9 H, s), 1.50 - 1.80 (5 H, m), 2.50 - 2.85 (8 H, m), 2.90 - 3.05 (4 H, m), 3.63 (2 H, s), 3.95 - 4.15 (2 H, m), 7.15 - 7.40 (8 H, m).

【0203】

参考例 62

3-(フェニルメチル)-7-[[2-(4-ピペリジニル)エチル]スルフィニル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン 2 塩酸塩

【化 145】



参考例 61 で得た t-ブチル 4-[2-[[3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]スルフィニル]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート (1.39g, 2.77mmol) を用いて、参考例 58 と同様の操作を行うことにより、表題化合物のフリー塩基体 (1.03g) を無色油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.00-1.20 (2H, m), 1.40-1.75 (5H, m), 1.80-2.00 (1H, br), 2.45-2.70 (6H, m), 2.75-3.20 (8H, m), 3.63 (2H, s), 6.95-7.10 (3H, m), 7.15-7.40 (5H, m).

上記フリー塩基体 (200mg) のエタノール溶液を2当量の塩化水素(エタノール溶液)で処理し、表題化合物 (224mg) を無色非晶状粉末として得た。

【0203】

Reference Example 62

3 - (phenylmethyl) - 7 - [[2 - (4 - bipyridinyl) ethyl] sulfinyl] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine dihydrochloride

[Chemical Formula 145]

By doing operation of being similar to Reference Example 58 t-butyl 4- which is acquired with Reference Example 61 [2 - [[3 - (phenylmethyl) - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl] sulfinyl] ethyl] - 1 -piperidine carboxylate making use of (1.39 g, 2.77mmol), it acquired free base body (1.03 g) of title compound as colorless oil.

¹H nmr (CDCl₃); δ 1.00 - 1.20 (2 H, m), 1.40 - 1.75 (5 H, m), 1.80 - 2.00 (1 H, br), 2.45 - 2.70 (6 H, m), 2.75 - 3.20 (8 H, m), 3.63 (2 H, s), 6.95 - 7.10 (3 H, m), 7.15 - 7.40 (5 H, m).

It treated ethanol solution of above-mentioned free base body (200 mg) with the hydrogen chloride (ethanol solution) of 2 equivalent, it acquired title compound (224 mg) as colorless amorphous condition powder.

元素分析値		C ₂₄ H ₃₂ N ₂ OS · 2HCl · H ₂ O として	
elemental analysis values		C ₂₄ H ₃₂ N ₂ OS * 2HCl * H ₂ O doing	
計算値: C,		59.13; H, 7.44; N, 5.75.	
calculated value : C,		59.13 ; H, 7.44; N, 5.75.	
実験値	: C,	59.05; H, 7.46; N, 5.34.	
experimental value	:C,	59.05 ; H, 7.46; N, 5.34.	

【0204】

参考例 63

t-ブチル 4-[2-[[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]スルホニル]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート

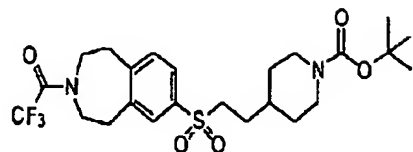
【化 146】

【0204】

Reference Example 63

t-butyl 4- [2 - [[3 - (trifluoroacetyl) - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl] sulfonyl] ethyl] - 1 -piperidine carboxylate

[Chemical Formula 146]



m-クロロ過安息香酸 (1.24g, 7.18mmol) を、参考例 55 で得た t-ブチル 4-[2-[[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]スルホニル]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート (1.40g, 2.88mmol) のクロロホルム (10ml) 溶液に室温で少量ずつ加えた。

混合物を室温で2時間攪拌した後、水-酢酸エチルに溶解し、酢酸エチルで抽出した。

抽出液をチオ硫酸ナトリウム水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。

得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;ヘキサン-酢酸エチル=1:1)により精製して、表題化合物 (1.49g) を無色油状物として得た。

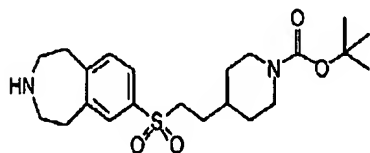
¹H NMR (CDCl₃) δ 1.00-1.20 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.50-1.80 (5H, m), 2.50-2.75 (2H, m), 3.05-3.20 (6H, m), 3.70-3.85 (4H, m), 4.00-4.15 (2H, m), 7.37 (1H, dd, J = 8.2, 5.6 Hz), 7.65-7.75 (2H, m).

【0205】

参考例 64

t-ブチル 4-[2-[(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)スルホニル]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート

【化 147】



参考例 63 で得た t-ブチル 4-[2-[[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]スルホニル]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート (1.53g, 2.95mmol) を用いて、参考例 56 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (1.25g) を mp 102-103 deg C の無色結晶として得た。

t-butyl 4- which acquires m-chloro perbenzoic acid (1.24 g, 7.18mmol), with Reference Example 55 [2 - [[3 - (trifluoroacetyl) - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl] sulfanyl] ethyl] - 1 -piperidine carboxylate at a time trace it added to chloroform (10 ml) solution of (1.40 g, 2.88mmol) with the room temperature .

2 hours after agitating, it melted mixture in water -ethylacetate with room temperature , extracted with ethylacetate .

extracted liquid sequential was washed with sodium thiosulfate aqueous solution , sodium bicarbonate water solution , and saturated saline , after drying, solvent under vacuum was removed with anhydrous magnesium sulfate .

Refining residue which it acquires with silica gel column chromatography (developing solvent ;hexane -ethylacetate =1:1) , it acquired title compound (1.49 g) as colorless oil .

¹H nmr (CDCl₃) δ 1.00 - 1.20 (2 H, m), 1.44 (9 H, s), 1.50 - 1.80 (5 H, m), 2.50 - 2.75 (2 H, m), 3.05 - 3.20 (6 H, m), 3.70 - 3.85 (4 H, m), 4.00 - 4.15 (2 H, m), 7.37 (1 H, dd, J = 8.2, 5.6 Hz), 7.65 - 7.75 (2 H, m).

【0205】

Reference Example 64

t-butyl 4- [2 - [(2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) sulfonyl] ethyl] - 1 -piperidine carboxylate

【Chemical Formula 147】

By doing operation of being similar to Reference Example 56 t-butyl 4- which is acquired with Reference Example 63 [2 - [[3 - (trifluoroacetyl) - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl] sulfonyl] ethyl] - 1 -piperidine carboxylate making use of (1.53 g, 2.95mmol) , it acquired title compound (1.25 g) as colorless crystal of mp 102-103 deg C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.95-1.20 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.50-1.75 (5H, m), 1.80-1.90 (1H, br), 2.55-2.75 (2H, m), 2.85-3.15 (10H, m), 4.00-4.15 (2H, m), 7.25-7.30 (1H, m), 7.60-7.65 (2H, m).

¹H nmr (CDCl₃); δ 0.95 - 1.20 (2 H, m), 1.44 (9 H, s), 1.50 - 1.75 (5 H, m), 1.80 - 1.90 (1 H, br), 2.55 - 2.75 (2 H, m), 2.85 - 3.15 (10 H, m), 4.00 - 4.15 (2 H, m), 7.25 - 7.30 (1 H, m), 7.60 - 7.65 (2 H, m).

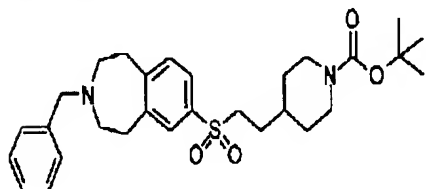
元素分析値	C22H34N2O4S として		
elemental analysis values	C22H34N2O4S doing		
計算値: C,	62.53; H, 8.11;	N,	6.63.
calculated value : C,	62.53 ; H, 8.11;	N,	6.63 .
実験値: C,	62.63; H, 8.18;	N,	6.45.
experimental value : C,	62.63 ; H, 8.18;	N,	6.45 .

【0206】

参考例 65

t-ブチル 4-[2-[[3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]スルホニル]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート

【化 148】



参考例 64 で得た t-ブチル 4-[2-[(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)スルホニル]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート (1.43g, 3.38mmol) および臭化ベンジル (0.443ml, 3.72mmol) を用いて、参考例 57 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (1.35g) を無色油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.95-1.20 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.50-1.80 (5H, m), 2.55-2.75 (6H, m), 2.95-3.15 (6H, m), 3.64 (2H, s), 3.95-4.15 (2H, m), 7.20-7.40 (6H, m), 7.55-7.70 (2H, m).

【0207】

参考例 66

3-(フェニルメチル)-7-[[2-(4-ピペリジニル)エチル]スルホニル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン

【化 149】

【0206】

Reference Example 65

t-butyl 4-[2-[[3-(phenylmethyl)-2,3,4 and 5-tetrahydro-1H-3-benzazepine-7-yl]sulfonyl]ethyl]-1-piperidine carboxylate

【Chemical Formula 148】

By doing operation of being similar to Reference Example 57 t-butyl 4- which is acquired with Reference Example 64 [2-[(2,3,4 and 5-tetrahydro-1H-3-benzazepine-7-yl)sulfonyl]ethyl]-1-piperidine carboxylate (1.43 g, 3.38mmol) and making use of the benzyl bromide (0.443 ml, 3.72mmol), it acquired title compound (1.35 g) as colorless oil.

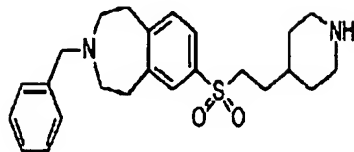
¹H nmr (CDCl₃); δ 0.95 - 1.20 (2 H, m), 1.44 (9 H, s), 1.50 - 1.80 (5 H, m), 2.55 - 2.75 (6 H, m), 2.95 - 3.15 (6 H, m), 3.64 (2 H, s), 3.95 - 4.15 (2 H, m), 7.20 - 7.40 (6 H, m), 7.55 - 7.70 (2 H, m).

【0207】

Reference Example 66

3-(phenylmethyl)-7-[[2-(4-bipyridinyl)ethyl]sulfonyl]-2,3,4 and 5-tetrahydro-1H-3-benzazepine

【Chemical Formula 149】



参考例 65 で得た t-ブチル 4-[2-[[3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]スルホニル]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート (1.35g, 2.63mmol) を用いて、参考例 58 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (1.08g) を無色油状物として得た。

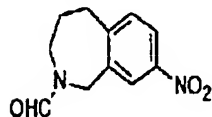
^1H NMR (CDCl_3) δ 0.95-1.20 (2H, m), 1.35-2.00 (6H, m), 2.40-2.75 (6H, m), 2.90-3.20 (8H, m), 3.64 (2H, s), 7.20-7.40 (6H, m), 7.55-7.70 (2H, m).

【0208】

参考例 67

8-ニトロ-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-カルボアルデヒド

【化 150】



1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-カルボアルデヒド (10.0g, 57.1mmol) の濃硫酸 (100ml) 溶液に、硝酸カリウム (6.4g, 63.3mmol) を 0 deg C にて少量ずつ加え、3 時間攪拌した。

反応混合物を氷-炭酸水素ナトリウムに加え、水層をアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出した。

抽出液を炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、表題化合物の粗生成物 (7.36g) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.80-1.95 (2H, m), 3.11 (2H, t-like, $J = 5.4$ Hz), 3.71 (2H, t-like, $J = 5.4$ Hz), 4.62 (2H, s), 7.31 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.00-8.10 (2H, m), 8.23 (1H, s).

【0209】

参考例 68

8-ニトロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-

By doing operation of being similar to Reference Example 58 t-butyl 4- which is acquired with Reference Example 65 [2 - [[3 - (phenylmethyl) - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl] sulfonyl] ethyl] - 1 -piperidine carboxylate making use of (1.35 g, 2.63mmol), it acquired title compound (1.08 g) as colorless oil .

^1H nmr (CDCl_3); δ 0.95 - 1.20 (2 H, m), 1.35 - 2.00 (6 H, m), 2.40 - 2.75 (6 H, m), 2.90 - 3.20 (8 H, m), 3.64 (2 H, s), 7.20 - 7.40 (6 H, m), 7.55 - 7.70 (2 H, m).

【0208】

Reference Example 67

8 -nitro -1, 3, 4, 5-tetrahydro -2H-2- benz azepine -2- carbaldehyde

【Chemical Formula 150】

1, 3, 4 and 5 -tetrahydro -2H-2- benz azepine -2- carbaldehyde at a time trace it added potassium nitrate (6.4 g, 63.3mmol) to the concentrated sulfuric acid (100 ml) solution of (10.0 g, 57.1mmol), with 0 deg C, 3 hours agitated.

reaction mixture in addition to ice -sodium hydrogen carbonate , after designating water layer as the alkalinity , it extracted with ethylacetate .

sequential you washed extracted liquid with sodium bicarbonate water solution , saturated saline , after drying, under the vacuum removed solvent with anhydrous magnesium sulfate , you acquired crude product (7.36 g) of title compound as pale yellow solid .

^1H nmr (CDCl_3); δ 1.80 - 1.95 (2 H, m), 3.11 (2 H, t-like, $J = 5.4$ Hz), 3.71 (2 H, t-like, $J = 5.4$ Hz), 4.62 (2 H, s), 7.31 (1 H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.00- 8.10 (2 H, m), 8.23 (1 H, s).

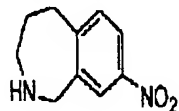
【0209】

Reference Example 68

8 -nitro -2, 3, 4, 5-tetrahydro -1H-2- benz azepine

ン

【化 151】



参考例 67 で得た 8-ニトロ-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-カルボアルデヒド (3.00g, 13.6mmol) のメタノール (30ml) 溶液に濃塩酸 (70ml) を加え、2 時間加熱還流した。

メタノールを減圧下留去した後、残査を炭酸水素ナトリウムでアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。

抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去すると、表題化合物の粗生成物 (2.22g) を黄色油状物として得た。

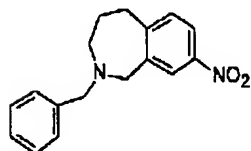
¹H NMR (CDCl₃) δ 1.50-1.90 (3H, m), 3.04 (2H, t-like, J = 5.4 Hz), 3.24 (2H, t-like, J = 5.4 Hz), 4.02 (2H, s), 7.30 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.95-8.05 (2H, m).

【0210】

参考例 69

8-ニトロ-2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化 152】



参考例 68 で得た、8-ニトロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンの粗生成物 (2.22g, 11.5mmol) および臭化ベンジル (1.51ml, 13.9mmol) を用いて、参考例 57 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (520mg) を黄色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.70-1.90 (2H, m), 3.02 (2H, t-like, J = 5.4 Hz), 3.13 (2H, t-like, J = 5.4 Hz), 3.55 (2H, s), 3.92 (2H, s), 7.20-7.40 (6H, m), 7.79 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.02 (1H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz).

【0211】

[Chemical Formula 151]

8-nitro -1, 3, 4, 5-tetrahydro -2H-2- benz azepine -2- carbaldehyde where it acquires with Reference Example 67 2 hours heating and refluxing it made methanol (30 ml) solution of (3.00 g, 13.6mmol) including concentrated hydrochloric acid (70 ml).

After under vacuum removing methanol , it designated residue as alkalinity with sodium hydrogen carbonate , extracted with ethylacetate .

When extracted liquid is washed with saturated saline , after drying, solvent under vacuum is removed with anhydrous magnesium sulfate , it acquired crude product (2.22 g) of the title compound as yellow oil .

¹H nmr (CDCl₃) ;de 1.50 - 1.90 (3 H, m), 3.04 (2 H, t-like, J = 5.4 Hz), 3.24 (2 H, t-like, J = 5.4 Hz), 4.02 (2 H, s), 7.30 (1 H, d, J = 9.2 Hz), 7.95- 8.05 (2 H, m).

[0210]

Reference Example 69

8 -nitro -2- (phenylmethyl) - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine

[Chemical Formula 152]

It acquired with Reference Example 68, by doing operation of being similar to Reference Example 57 8 -nitro -2, 3, 4, 5-tetrahydro -1H-2- benz azepine crude product (2.22 g, 11.5mmol) and making use of benzyl bromide (1.51 ml , 13.9mmol) , itacquired title compound (520 mg) as yellow solid .

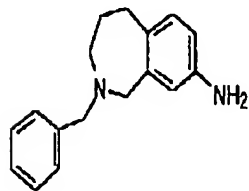
¹H nmr (CDCl₃) ;de 1.70 - 1.90 (2 H, m), 3.02 (2 H, t-like, J = 5.4 Hz), 3.13 (2 H, t-like, J = 5.4 Hz), 3.55 (2 H, s), 3.92 (2 H, s), 7.20- 7.40 (6 H, m), 7.79 (1 H, d, J = 2.6 Hz), 8.02 (1 H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz).

[0211]

参考例 70

8-アミノ-2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化 153】



参考例 69 で得た 8-ニトロ-2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン (200mg, 0.79mmol) の酢酸 (10ml) 溶液に亜鉛末 (3g, 47mmol) を加え、30 分間加熱還流した。

固形物を濾過にて除去し、濾液を減圧下濃縮した後、残査を炭酸カリウム水溶液を加えてアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。

抽出液を炭酸カリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。

得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;酢酸エチル)により精製して、表題化合物 (138mg) を無色油状物として得た。

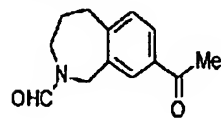
¹H NMR (CDCl₃) δ 1.60-1.80 (2H, m), 2.80 (2H, t-like, J = 5.4 Hz), 3.07(2H, t-like, J = 5.4 Hz), 3.20-3.60 (2H, br), 3.53 (2H, s), 3.78 (2H, s), 6.31 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.47 (1H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 6.92 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.20-7.40 (5H, m).

【0212】

参考例 71

8-アセチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-カルボアルデヒド

【化 154】



1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-カルボアルデヒド (5.00g, 28.5mmol)および塩化アセチル (2.23ml, 31.4mmol) のジクロロエタン

Reference Example 70

8-amino -2- (phenylmethyl) - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine

[Chemical Formula 153]

8 -nitro -2- where it acquires with Reference Example 69 (phenylmethyl) - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine 30 min heating and refluxing it made acetic acid (10 ml) solution of (200 mg , 0.79mmol) including zinc dust (3 g, 47mmol) .

It removed solid with filtration, after under vacuum concentrating filtrate , it designated residue as alkalinity including aqueous potassium carbonate solution , extracted with ethylacetate .

extracted liquid sequential was washed with aqueous potassium carbonate solution , saturated saline , after drying, solvent under vacuum was removed with anhydrous magnesium sulfate .

Refining residue which it acquires with silica gel column chromatography (developing solvent ;ethylacetate) , it acquired title compound (138 mg) as colorless oil .

¹H nmr (CDCl₃) ;δ 1.60 - 1.80 (2 H, m) , 2.80 (2 H, t-like, J = 5.4 Hz) , 3.07 (2 H, t-like, J = 5.4 Hz) , 3.20 - 3.60 (2 H, br) , 3.53(2 H, s) , 3.78 (2 H, s) , 6.31 (1 H, d, J = 2.6 Hz) , 6.47 (1 H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz) , 6.92 (1 H, d, J = 8.0 Hz) , 7.20 - 7.40 (5 H, m) .

[0212]

Reference Example 71

8 -acetyl -1, 3, 4, 5-tetrahydro -2H-2- benz azepine -2- carbaldehyde

[Chemical Formula 154]

1, 3, 4 and 5 -tetrahydro -2H-2- benz azepine -2- carbaldehyde (5.00 g, 28.5mmol) and at a time trace it added aluminum chloride (13.3 g, 99.7mmol) to dichloroethane (25

(25ml) 溶液に、塩化アルミニウム (13.3g, 99.7mmol) を室温で少量ずつ加え、12 時間攪拌した。

反応混合物を氷に加え、酢酸エチルで抽出した。

抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。

得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;酢酸エチル)により精製して、表題化合物 (3.04g) を無色固体として得た。

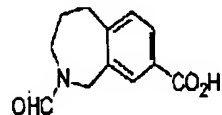
¹H NMR (CDCl₃) δ 1.80-1.95 (2H, m), 2.59 (3H, s), 3.00-3.10 (2H, m), 3.68 (2H, t-like, J = 5.6 Hz), 4.61 (2H, s), 7.20-7.30 (1H, m), 7.81 (1H, dd, J = 7.8, 2.0 Hz), 7.94 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.03 (1H, s).

【0213】

参考例 72

2-ホルミル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-カルボン酸

【化 155】



参考例 71 で得た 8-アセチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-カルボアルデヒド (5.00g, 28.5mmol) の 1,4-ジオキサン (50ml) 溶液に水酸化ナトリウム 水溶液 (4.8g / 70ml) を加えた。

次に、臭素(2.14ml, 41.6mmol) を-15 deg Cで滴下し、0 deg Cで30 分間攪拌した。

アセトン (5ml) を加え10 分間攪拌した後、減圧下濃縮し、酢酸エチルで洗浄した。

水層を 5 規定塩酸にて酸性とし、析出した固体を濾過し、次いで水、エチルエーテルで順次洗浄後、風乾することにより、表題化合物 (1.95g) を無色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.80-1.95 (2H, m), 3.00-3.10 (2H, m), 3.69 (2H × 3/5, t-like, J = 5.4 Hz), 3.85 (2H × 2/5, t-like, J = 5.4 Hz), 4.53 (2H × 2/5, s), 4.63 (2H × 3/5, s), 7.20-7.30 (1H, m), 7.85-8.20 (3H, m).

【0214】

ml) solution of acetyl chloride (2.23 ml , 31.4mmol), with room temperature , 12 hours agitated.

reaction mixture in addition to ice , it extracted with ethylacetate .

extracted liquid was washed with saturated saline , after drying, solvent under the vacuum was removed with anhydrous magnesium sulfate .

Refining residue which it acquires with silica gel column chromatography (developing solvent ;ethylacetate), it acquired title compound (3.04 g) as colorless solid .

¹H nmr (CDCl₃); δ 1.80 - 1.95 (2 H, m), 2.59 (3 H, s), 3.00 - 3.10 (2 H, m), 3.68 (2 H, t-like, J = 5.6 Hz), 4.61 (2 H, s), 7.20 - 7.30 (1 H, m), 7.81 (1 H, dd, J = 7.8, 2.0 Hz), 7.94 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 8.03 (1 H, s).

[0213]

Reference Example 72

2 -formyl -2, 3, 4, 5-tetrahydro -1H-2- benz azepine -8-carboxylic acid

[Chemical Formula 155]

8 -acetyl -1, 3, 4, 5-tetrahydro -2H-2- benz azepine -2-carbaldehyde where it acquires with Reference Example 71 sodium hydroxide water solution (4.8 g / 70ml) was added 1 and 4 -dioxane to (50 ml) solution of (5.00 g, 28.5mmol).

Next, - it dripped bromine (2.14 ml , 41.6mmol) with 15 deg C, 30 min agitated with 0 deg C.

10 min after agitating, under vacuum it concentrated including acetone (5 ml), washed with ethylacetate .

It acquired title compound (1.95 g) it designated water layer as acidity with 5 normal hydrochloric acid , it filtered solid which was precipitated, by after sequential washing, air dry doing next with water and ethyl ether , as the colorless solid .

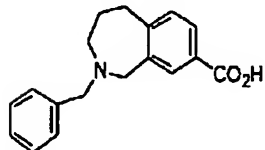
¹H nmr (CDCl₃); δ 1.80 - 1.95 (2 H, m), 3.00 - 3.10 (2 H, m), 3.69 (2 H × 3/5, t-like, J = 5.4 Hz), 3.85 (2 H × 2/5, t-like, J = 5.4 Hz), 4.53 (2 H × 2/5, s), 4.63 (2 H × 3/5, s), 7.20 - 7.30 (1 H, m), 7.85 - 8.20 (3 H, m).

[0214]

参考例 73

2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-カルボン酸

【化 156】



1) 参考例 72 で得た 2-ホルミル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-カルボン酸(1.90g, 8.67mmol) に濃塩酸 (100ml)を加え、80 deg C で 2 時間攪拌した。

室温まで冷却後、減圧下濃縮することにより、2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-カルボン酸塩酸塩 (1.81g) を無色固体として得た。

2) 上記 1)で得た、2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-カルボン酸 塩酸塩 (1.50g, 6.59mmol) および臭化ベンジル (0.823ml, 6.92mmol) を用いて、参考例 57 と同様の操作を行うことにより、2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-カルボン酸 ベンジルエステル (1.24g) を無色油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.80-1.95 (2H, m), 2.85-3.00 (2H, m), 3.15 (2H, t-like, J = 5.4 Hz), 3.53 (2H, s), 3.93 (2H, s), 5.35 (2H, s), 7.20-7.90 (13H,m).

3) 上記 2)で得た 2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-カルボン酸 ベンジルエステル (1.23g, 3.31mmol) のエタノール(50ml) 溶液に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (50ml) を加え、1 時間加熱還流した。

エタノールを減圧下濃縮した後、残査を 2 規定塩酸を用いて pH 約 5 とし、酢酸エチルで 3 回抽出した。

抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去して、表題化合物 (804mg) を無色油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.80-2.10 (2H, m), 2.80-3.10 (2H, m), 3.30-3.60 (2H, m), 4.05 (2H, s), 4.70 (2H, s), 7.10-8.10 (8H, m).

【0215】

参考例 74

Reference Example 73

2 - (phenylmethyl) - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benzazepine -8-carboxylic acid

[Chemical Formula 156]

1) 2 -formyl -2, 3, 4, 5-tetrahydro -1H-2- benzazepine -8-carboxylic acid where it acquires with Reference Example 72 to (1.90 g, 8.67mmol) 2 hours itagitated with 80 deg C including concentrated hydrochloric acid (100 ml).

After cooling and by under vacuum concentrating to room temperature , 2, 3,4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benzazepine -8-carbonate acid salt it acquired (1.81 g) as colorless solid .

2) Description above 1) So it acquired, by doing operation ofbeing similar to Reference Example 57 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benzazepine -8-carbonate acid salt (1.50 g, 6.59mmol) and making use of benzyl bromide (0.823 ml , 6.92mmol), 2 - (phenylmethyl) - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benzazepine -8-carboxylic acid benzyl ester it acquired (1.24 g) as the colorless oil .

¹H nmr (CDCl₃);δ 1.80 - 1.95 (2 H, m), 2.85 - 3.00 (2 H, m), 3.15 (2 H, t-like, J = 5.4 Hz), 3.53 (2 H, s), 3.93(2 H, s), 5.35 (2 H, s), 7.20 - 7.90 (13 H, m).

3) Description above 2) So 2 it acquires - (phenylmethyl) - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benzazepine -8-carboxylic acid benzyl ester 1 hour heating and refluxing it made ethanol (50 ml) solution of (1.23 g, 3.31 mmol) including 1 normal sodium hydroxide water solution (50 ml).

After under vacuum concentrating ethanol , pH approximatelyit designated residue as 5 making use of 2 normal hydrochloric acid , thrice extracted with ethylacetate .

You washed extracted liquid with saturated saline , after drying, under vacuum removed solvent with anhydrous magnesium sulfate , you acquired title compound (804 mg) as the colorless oil .

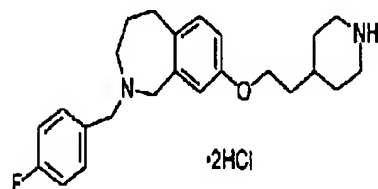
¹H nmr (CDCl₃);δ 1.80 - 2.10 (2 H, m), 2.80 - 3.10 (2 H, m), 3.30 - 3.60 (2 H, m), 4.05 (2 H, s), 4.70 (2 H, s), 7.10 - 8.10 (8 H, m).

[0215]

Reference Example 74

2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-8-[2-(4-ピペリジニル)エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2 塩酸塩

【化 157】



参考例 2 の 2) で得た 2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-8-ヒドロキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例 2 の 3) および参考例 3 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , フリー塩基) δ 1.05-1.30 (2H, m), 1.50-1.90 (6H, m), 2.50-2.70 (2H, m), 2.85 (2H, t-like, $J = 5.4$ Hz), 3.00-3.15 (4H, m), 3.49 (2H, s), 3.70-3.85 (4H, m), 3.94 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 6.48 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.67 (1H, dd, $J = 8.2, 2.6$ Hz), 6.90-7.10 (3H, m), 7.20-7.30 (2H, m).

2 - [(4 -fluorophenyl) methyl] - 8 - [2 - (4 -bipyridinyl) ethoxy] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine dihydrochloride

[Chemical Formula 157]

By sequential doing operation of being similar to Reference Example 3 the Reference Example 2 2) with 2 it acquires - [(4 -fluorophenyl) methyl] - making use of 8 -hydroxy -2, 3, 4, 5-tetrahydro -1H-2- benz azepine , Reference Example 2 3) and, it acquired title compound as colorless amorphous condition powder .

^1H nmr (CDCl_3 , free base) δ 1.05 - 1.30 (2 H, m), 1.50 - 1.90 (6 H, m), 2.50 - 2.70 (2 H, m), 2.85 (2 H, t-like, $J = 5.4$ Hz), 3.00 - 3.15 (4 H, m), 3.49 (2 H, s), 3.70 - 3.85 (4 H, m), 3.94 (2 H, t, $J = 6.2$ Hz), 6.48 (1 H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.67 (1 H, dd, $J = 8.2, 2.6$ Hz), 6.90 - 7.10 (3 H, m), 7.20 - 7.30 (2 H, m).

元素分析値	C ₂₄ H ₃₁ FN ₂ O·2HCl·0.5H ₂ O として	
elemental analysis values	C ₂₄ H ₃₁ FN ₂ O*2HCl *0.5H ₂ O doing	
計算値: C,	62.07; H, 7.38; N, 6.03.	
calculated value : C,	62.07 ; H, 7.38; N, 6.03.	
実験値: C,	61.99; H, 7.70; N, 5.78.	
experimental value : C,	61.99 ; H, 7.70; N, 5.78.	

【0216】

参考例 75

2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-7-[2-(4-ピペリジニル)エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2 塩酸塩

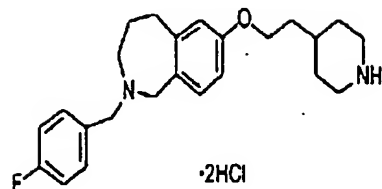
【化 158】

【0216】

Reference Example 75

2 - [(4 -fluorophenyl) methyl] - 7 - [2 - (4 -bipyridinyl) ethoxy] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine dihydrochloride

[Chemical Formula 158]



4-フルオロベンジルブロミドと 7-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例 2 および参考例 3 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

¹H NMR (CDCl₃, フリー塩基) δ 1.05-1.30 (2H, m), 1.50-1.90 (6H, m), 2.50-2.70 (2H, m), 2.86 (2H, t-like, J = 5.4 Hz), 3.00-3.15 (4H, m), 3.46 (2H, s), 3.65-3.80 (4H, m), 3.99 (2H, t, J = 6.2 Hz), 6.59 (1H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 6.72 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.81 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.80-7.05 (2H, m), 7.40-7.50 (2H, m).

Making use of 4-fluoro benzyl bromide and 7-methoxy -2, 3, 4, 5-tetrahydro -1H-2- benz azepine , by sequential doing operation of being similar to Reference Example 2 and Reference Example 3, it acquired title compound as colorless amorphous condition powder .

¹H nmr (CDCl₃, free base); δ 1.05 - 1.30 (2 H, m), 1.50 - 1.90 (6 H, m), 2.50 - 2.70 (2 H, m), 2.86 (2 H, t-like, J = 5.4 Hz), 3.00 - 3.15 (4 H, m), 3.46 (2 H, s), 3.65 - 3.80 (4 H, m), 3.99 (2 H, t, J = 6.2 Hz), 6.59 (1 H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 6.72 (1 H, d, J = 2.6 Hz), 6.81 (1 H, d, J = 8.0 Hz), 6.80 - 7.05 (2 H, m), 7.40 - 7.50 (2 H, m).

元素分析値	C ₂₄ H ₃₁ FN ₂ O·2HCl·1.5H ₂ O として		
elemental analysis values	C ₂₄ H ₃₁ FN ₂ O*2HCl *1.5H ₂ O doing		
計算値: C	59.75; H, 7.52; N, 5.81.		
calculated value : C	59.75 ; H, 7.52; N, 5.81.		

N, 5.32.

N, 5.32.

[0217]

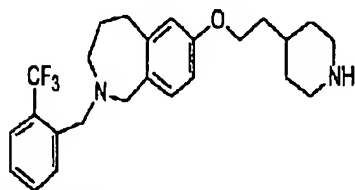
[0217]

参考例 76

Reference Example 76

2-[[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-7-[2-(4-ピペリジニル)エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

2 - [[2 - (trifluoromethyl) phenyl] methyl] - 7 - [2 - (4 -bipyridinyl) ethoxy] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine



【化 159】

[Chemical Formula 159]

2-(トリフルオロメチル)ベンジルブロミドと7-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例 2 および参考例 3 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

2 - (trifluoromethyl) benzyl bromide and making use of 7 -methoxy -2, 3, 4, 5-tetrahydro -1H-2- benz azepine , by sequential doing the operation of being similar to Reference Example 2 and Reference Example 3, it acquired the title compound as colorless oil .

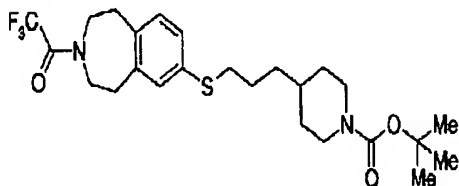
¹H NMR (CDCl₃) δ 1.05-1.30 (2H, m), 1.65-1.85 (6H, m), 2.50-3.20 (10H, m), 3.72 (2H, s), 3.75 (2H, s), 3.99 (2H, t, J = 6.2 Hz), 6.59 (1H, dd, J = 8.2, 2.6 Hz), 6.72 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.83 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.31 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.50 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.61 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.81 (1H, d, J = 7.8 Hz).

【0218】

参考例 77

t-ブチル 4-[3-[[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]スルファニル]プロピル]-1-ピペリジンカルボキシレート

【化 160】



参考例 54 で得た 2,2,2-トリフルオロ-1-(7-スルファニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-3-イル)-1-エタノンを用いて、参考例 55 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を mp 104-105° C の無色結晶として得た。

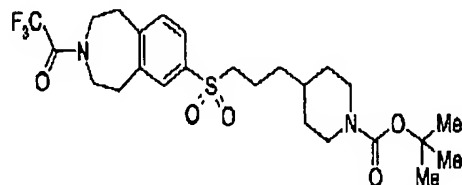
¹H NMR (CDCl₃) δ 1.00-1.75 (9H, m), 1.45 (9H, s), 2.55-2.75 (2H, m), 2.85-3.00 (6H, m), 3.65-3.85 (4H, m), 4.00-4.15 (2H, m), 7.00-7.20 (2H, m), 7.27 (1H, s).

【0219】

参考例 78

t-ブチル 4-[3-[[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]スルホニル]プロピル]-1-ピペリジンカルボキシレート

【化 161】



参考例 77 で得た t-ブチル 4-[3-[[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズア

¹H nmr (CDCl₃); de 1.05 - 1.30 (2 H, m), 1.65 - 1.85 (6 H, m), 2.50 - 3.20 (10 H, m), 3.72 (2 H, s), 3.75 (2 H, s), 3.99 (2 H, t, J = 6.2 Hz), 6.59 (1 H, dd, J = 8.2, 2.6 Hz), 6.72 (1 H, d, J = 2.6 Hz), 6.83 (1 H, d, J = 8.2 Hz), 7.31 (1 H, t, J = 7.6 Hz), 7.50 (1 H, t, J = 7.6 Hz), 7.61 (1 H, d, J = 7.8 Hz), 7.81 (1 H, d, J = 7.8 Hz).

【0218】

Reference Example 77

t-butyl 4-[3-[3-(trifluoroacetyl)-2,3,4 and 5-tetrahydro-1H-3-benzazepine-7-yl]sulfanyl]propyl]-1-piperidine carboxylate

[Chemical Formula 160]

By doing operation of being similar to Reference Example 55 2, 2 and 2-trifluoro-1- where it acquires with Reference Example 54 (7-sulfanyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine-3-yl)-making use of 1-ethanone, it acquired title compound as colorless crystal of mp 104-105*.

¹H nmr (CDCl₃); de 1.00 - 1.75 (9 H, m), 1.45 (9 H, s), 2.55 - 2.75 (2 H, m), 2.85 - 3.00 (6 H, m), 3.65 - 3.85 (4 H, m), 4.00 - 4.15 (2 H, m), 7.00 - 7.20 (2 H, m), 7.27 (1 H, s).

【0219】

Reference Example 78

t-butyl 4-[3-[3-(trifluoroacetyl)-2,3,4 and 5-tetrahydro-1H-3-benzazepine-7-yl]sulfonyl]propyl]-1-piperidine carboxylate

[Chemical Formula 161]

By doing operation of being similar to Reference Example 63 t-butyl 4- which is acquired with Reference Example 77 [3-

ゼピン-7-イル]スルファニル]プロピル]-1-ピペリジンカルボキシレートを用いて、参考例 63 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

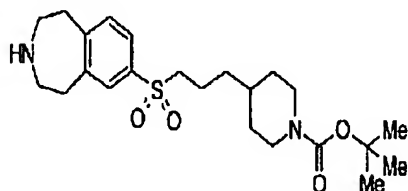
¹H NMR (CDCl₃) δ 0.90-1.85 (9H, m), 1.45 (9H, s), 2.55-2.75 (2H, m), 3.00-3.20 (6H, m), 3.65-3.85 (4H, m), 3.95-4.15 (2H, m), 7.30-7.45 (1H, m), 7.65-7.80 (2H, m).

【0220】

参考例 79

t-ブチル 4-[3-[(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)スルホニル]プロピル]-1-ピペリジンカルボキシレート

【化 162】



参考例 78 で得た t-ブチル 4-[3-[(3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)スルホニル]プロピル]-1-ピペリジンカルボキシレートを用いて、参考例 56 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

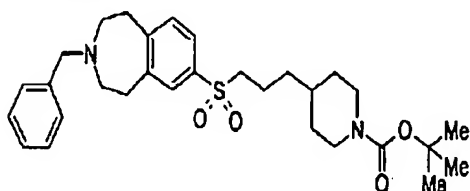
¹H NMR (CDCl₃) δ 0.90-1.85 (9H, m), 1.44 (9H, s), 2.10-2.30 (1H, br), 2.50-2.75 (2H, m), 2.90-3.10 (10H, m), 3.95-4.20 (2H, m), 7.20-7.35 (1H, m), 7.60-7.65 (2H, m).

【0221】

参考例 80

t-ブチル 4-[3-[(3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)スルホニル]プロピル]-1-ピペリジンカルボキシレート

【化 163】



参考例 79 で得た t-ブチル 4-[3-[(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)スルホニル]

[[3 - (trifluoroacetyl) - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benzazepine -7-yl] sulfanyl] propyl] - making use of 1 -piperidine carboxylate , it acquired title compound as colorless oil .

¹H nmr (CDCl₃) δ 0.90 - 1.85 (9 H, m), 1.45 (9 H, s), 2.55 - 2.75 (2 H, m), 3.00 - 3.20 (6 H, m), 3.65 - 3.85 (4 H, m), 3.95 - 4.15 (2 H, m), 7.30 - 7.45 (1 H, m), 7.65 - 7.80 (2 H, m).

【0220】

Reference Example 79

t-butyl 4- [3 - [(2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) sulfanyl] propyl] - 1 -piperidine carboxylate

[Chemical Formula 162]

By doing operation of being similar to Reference Example 56 t-butyl 4- which is acquired with Reference Example 78 [3 - [[3 - (trifluoroacetyl) - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl] sulfanyl] propyl] - making use of 1 -piperidine carboxylate , it acquired title compound as colorless oil .

¹H nmr (CDCl₃) δ 0.90 - 1.85 (9 H, m), 1.44 (9 H, s), 2.10 - 2.30 (1 H, br), 2.50 - 2.75 (2 H, m), 2.90 - 3.10 (10 H, m), 3.95 - 4.20 (2 H, m), 7.20 - 7.35 (1 H, m), 7.60 - 7.65 (2 H, m).

【0221】

Reference Example 80

t-butyl 4- [3 - [[3 - (phenylmethyl) - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl] sulfanyl] propyl] - 1 -piperidine carboxylate

[Chemical Formula 163]

By doing operation of being similar to Reference Example 57 t-butyl 4- which is acquired with Reference Example 79 [3 -

プロピル]-1-ピペリジンカルボキシレートを用いて、参考例 57 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

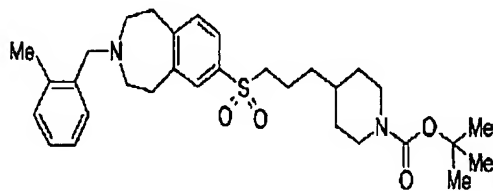
¹H NMR (CDCl₃) δ 0.90-1.85 (9H, m), 1.45 (9H, s), 2.50-2.75 (6H, m), 2.95-3.10 (6H, m), 3.64 (2H, s), 3.95-4.15 (2H, m), 7.20-7.40 (6H, m), 7.60-7.65 (2H, m).

【0222】

参考例 81

t-ブチル 4-[3-[[3-(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]スルホニル]プロピル]-1-ピペリジンカルボキシレート

【化 164】



参考例 79 で得た t-ブチル 4-[3-[(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)スルホニル]プロピル]-1-ピペリジンカルボキシレートを用いて、参考例 57 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

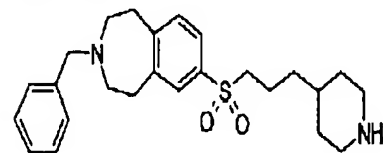
¹H NMR (CDCl₃) δ 0.90-2.00 (9H, m), 1.45 (9H, s), 2.39 (3H, s), 2.50-2.75 (6H, m), 2.90-3.10 (6H, m), 3.54 (2H, s), 3.95-4.15 (2H, m), 7.10-7.35 (5H, m), 7.60-7.65 (2H, m).

【0223】

参考例 82

3-(フェニルメチル)-7-[[3-(4-ピペリジニル)プロピル]スルホニル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン

【化 165】



参考例 80 で得た t-ブチル 4-[3-[[3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]スルホニル]プロピル]-1-ピペリジンカルボキシレートを用いて、参考例 58 と同様の操作

[[2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl] sulfonyl] propyl] - making use of 1 -piperidine carboxylate , it acquired title compound as colorless oil .

¹H nmr (CDCl₃); de 0.90 - 1.85 (9 H, m), 1.45 (9 H, s), 2.50 - 2.75 (6 H, m), 2.95 - 3.10 (6 H, m), 3.64 (2 H, s), 3.95 - 4.15 (2 H, m), 7.20 - 7.40 (6 H, m), 7.60 - 7.65 (2 H, m).

【0222】

Reference Example 81

t-butyl 4- [3 - [[3 - (2 -methylphenyl) methyl] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl] sulfonyl] propyl] - 1 -piperidine carboxylate

[Chemical Formula 164]

By doing operation of being similar to Reference Example 57 t-butyl 4- which is acquired with Reference Example 79 [3 - [(2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) sulfonyl] propyl] - making use of 1 -piperidine carboxylate , it acquired title compound as colorless oil .

¹H nmr (CDCl₃); de 0.90 - 2.00 (9 H, m), 1.45 (9 H, s), 2.39 (3 H, s), 2.50 - 2.75 (6 H, m), 2.90 - 3.10 (6 H, m), 3.54 (2 H, s), 3.95 - 4.15 (2 H, m), 7.10 - 7.35 (5 H, m), 7.60 - 7.65 (2 H, m).

【0223】

Reference Example 82

3 - (phenylmethyl) - 7 - [[3 - (4 -bipyridinyl) propyl] sulfonyl] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine

[Chemical Formula 165]

By doing operation of being similar to Reference Example 58 t-butyl 4- which is acquired with Reference Example 80 [3 - [[3 - (phenylmethyl) - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl] sulfonyl] propyl] - making use of 1

を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

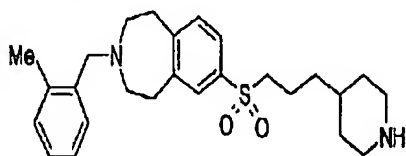
¹H NMR (CDCl₃) δ 0.90-1.40 (5H, m), 1.50-1.95 (4H, m), 2.10-2.70 (1H, br), 2.53 (2H, dt, J = 12.2, 2.6 Hz), 2.55-2.70 (4H, m), 2.90-3.10 (8H, m), 3.64 (2H, s), 7.20-7.40 (6H, m), 7.60-7.65 (2H, m).

【0224】

参考例 83

3-[(2-メチルフェニル)メチル]-7-[[3-(4-ピペリジニル)プロピル]スルホニル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン

【化 166】



参考例 81 で得た t-ブチル 4-[3-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]スルホニル]プロピル]-1-ピペリジンカルボキシレートを用いて、参考例 58 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

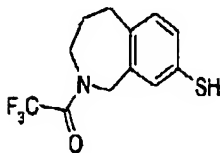
¹H NMR (CDCl₃) δ 0.90-1.40 (5H, m), 1.50-1.90 (4H, m), 1.90-2.05 (1H, br), 2.39 (3H, s), 2.45-2.75 (6H, m), 2.90-3.10 (8H, m), 3.54 (2H, s), 7.15-7.35 (5H, m), 7.60-7.65 (2H, m).

【0225】

参考例 84

2,2,2-トリフルオロ-1-(7-スルファニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-2-イル)-1-エタノン

【化 167】



2-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-スルホニルクロリドを用いて、参考例 54 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を mp 94-95° C の無色結晶として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.80-2.00 (2H, m), 2.41

-piperidine carboxylate, it acquired title compound as colorless oil.

¹H nmr (CDCl₃) δ 0.90 - 1.40 (5 H, m), 1.50 - 1.95 (4 H, m), 2.10 - 2.70 (1 H, br), 2.53 (2 H, dt, J = 12.2, 2.6 Hz), 2.55 - 2.70 (4 H, m), 2.90 - 3.10 (8 H, m), 3.64 (2 H, s), 7.20 - 7.40 (6 H, m), 7.60 - 7.65 (2 H, m).

【0224】

Reference Example 83

3 - [(2 -methylphenyl) methyl] - 7 - [[3 - (4 -bipyridinyl) propyl] sulfonyl] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine

[Chemical Formula 166]

By doing operation of being similar to Reference Example 58 t-butyl 4- which is acquired with Reference Example 81 [3 - [[3 - [(2 -methylphenyl) methyl] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl] sulfonyl] propyl] - making use of 1 -piperidine carboxylate, it acquired title compound as colorless oil.

¹H nmr (CDCl₃) δ 0.90 - 1.40 (5 H, m), 1.50 - 1.90 (4 H, m), 1.90 - 2.05 (1 H, br), 2.39 (3 H, s), 2.45 - 2.75 (6 H, m), 2.90 - 3.10 (8 H, m), 3.54 (2 H, s), 7.15 - 7.35 (5 H, m), 7.60 - 7.65 (2 H, m).

【0225】

Reference Example 84

2, 2 and 2 -trifluoro -1- (7 -sulfonyl -2, 3, 4, 5-tetrahydro -1H-2- benz azepine -2- yl) - 1 -ethanone

[Chemical Formula 167]

2 - (trifluoroacetyl) - Making use of 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine -8-sulfonyl chloride, by doing operation of being similar to Reference Example 54, it acquired title compound as colorless crystal of mp 94-95°.

¹H nmr (CDCl₃) δ 1.80 - 2.00 (2

(1H, s), 2.95-3.10 (2H, m), 3.80-4.00 (2H, m), 4.61 and 4.68 (2H, s and s), 7.15-7.45 (3H, m).

H, m), 2.41 (1 H, s), 2.95 - 3.10 (2 H, m), 3.80 - 4.00 (2 H, m), 4.61 and 4.68 (2 H, s and s), 7.15 - 7.45 (3 H, m).

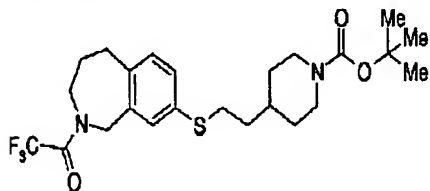
元素分析値	C12H12F3NOS として		
elemental analysis values	C12H12F3NOS doing		
計算値: C,	52.35; H, 4.39;	N,	5.09.
calculated value : C,	52.35 ; H, 4.39;	N,	5.09 .
実験値: C,	53.10; H, 4.47;	N,	4.50.
experimental value : C,	53.10 ; H, 4.47;	N,	4.50 .

【0226】

参考例 85

t-ブチル 4-[2-[[2-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]スルファニル]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート

【化 168】



参考例 84 で得た 2,2,2-トリフルオロ-1-(7-スルファニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-2-イル)-1-エタノンを用いて、参考例 55 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.00-1.25 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.45-1.75 (9H, m), 2.55-2.80 (2H, m), 2.85-3.10 (2H, m), 3.80-4.20 (4H, m), 4.50-4.70 (2H, m), 7.00-7.25 (3H, m).

【0227】

参考例 86

t-ブチル 4-[2-[(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル)スルファニル]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート

【化 169】

【0226】

Reference Example 85

t-butyl 4-[2-[[2-(trifluoroacetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepine-8-yl]sulfanyl]ethyl]-1-piperidine carboxylate

【Chemical Formula 168】

By doing operation of being similar to Reference Example 55 2, 2 and 2 -trifluoro -1- where it acquires with Reference Example 84 (7 -sulfanyl -2, 3, 4, 5-tetrahydro -1H-2- benz azepine -2- yl) - making use of 1 -ethanone , itacquired title compound as colorless oil .

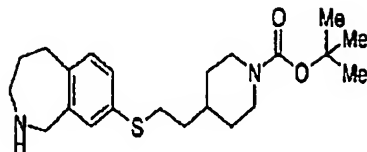
¹H nmr (CDCl₃) δ 1.00 - 1.25 (2 H, m), 1.45 (9 H, s), 1.45 - 1.75 (9 H, m), 2.55 - 2.80 (2 H, m), 2.85 - 3.10 (2 H, m), 3.80 - 4.20 (4 H, m), 4.50 - 4.70 (2 H, m), 7.00 - 7.25 (3 H, m).

【0227】

Reference Example 86

t-butyl 4-[2-[(2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepine-8-yl)sulfanyl]ethyl]-1-piperidine carboxylate

【Chemical Formula 169】



参考例 85 で得た t-ブチル 4-[2-[[2-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]スルファニル]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレートを用いて、参考例 56 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

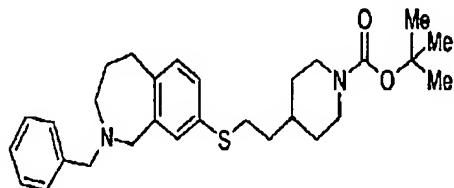
¹H NMR (CDCl₃) δ 1.00-1.30 (2H, m), 1.40-1.80 (19H, m), 2.30-2.45 (1H, br), 2.55-2.80 (2H, m), 2.85-3.00 (2H, m), 3.19 (1H, t, J = 5.2Hz), 3.67(1H, t, J = 6.4Hz), 3.90 (1H, s), 4.00-4.20 (2H, m), 7.00-7.30 (3H, m).

【0228】

参考例 87

t-ブチル 4-[2-[[2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]スルファニル]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート

【化 170】



参考例 86 で得た t-ブチル 4-[2-[(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル)スルファニル]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレートを用いて、参考例 57 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.00-1.20 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.50-1.95 (7H, m), 2.55-2.80 (2H, m), 2.80-2.95 (4H, m), 3.11 (2H, t-like, J = 5.2Hz), 3.52 (2H, s), 3.82 (2H, s), 4.00-4.20 (2H, m), 6.85-6.90 (1H, m), 7.00-7.15 (2H, m), 7.20-7.40 (5H, m).

【0229】

参考例 88

2-(フェニルメチル)-8-[[2-(4-ピペリジニル)エチル]スルファニル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

By doing operation of being similar to Reference Example 56 t-butyl 4- whichis acquired with Reference Example 85 [2 - [[2 - (trifluoroacetyl) - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine -8-yl] sulfanyl] ethyl] - making use of 1 -piperidine carboxylate , it acquired title compound as colorless oil .

¹H nmr (CDCl₃);de 1.00 - 1.30 (2 H, m), 1.40 - 1.80 (19 H, m), 2.30 - 2.45 (1 H, br), 2.55 - 2.80 (2 H, m), 2.85 - 3.00 (2 H, m), 3.19 (1 H, t, J = 5.2Hz), 3.67 (1 H, t, J = 6.4Hz), 3.90 (1 H, s), 4.00 - 4.20 (2 H, m),7.00 - 7.30 (3 H, m).

【0228】

Reference Example 87

t-butyl 4- [2 - [[2 - (phenylmethyl) - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine -8-yl] sulfanyl] ethyl] - 1 -piperidine carboxylate

【Chemical Formula 170】

By doing operation of being similar to Reference Example 57 t-butyl 4- whichis acquired with Reference Example 86 [2 - [(2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine -8-yl) sulfanyl] ethyl] - making use of 1 -piperidine carboxylate , it acquired title compound as colorless oil .

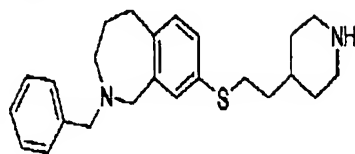
¹H nmr (CDCl₃);de 1.00 - 1.20 (2 H, m), 1.45 (9 H, s), 1.50 - 1.95 (7 H, m), 2.55 - 2.80 (2 H, m),2.80 - 2.95 (4 H, m), 3.11 (2 H, t-like, J = 5.2Hz), 3.52 (2 H, s), 3.82 (2 H, s), 4.00 - 4.20 (2 H, m), 6.85 - 6.90(1 H, m), 7.00 - 7.15 (2 H, m), 7.20 - 7.40 (5 H, m).

【0229】

Reference Example 88

2 - (phenylmethyl) - 8 - [[2 - (4 -bipyridinyl) ethyl] sulfanyl] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine

【化 171】



参考例 87 で得た t-ブチル 4-[2-[2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]スルファニル]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレートを用いて、参考例 58 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

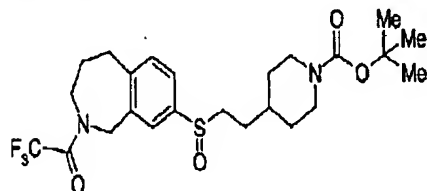
^1H NMR (CDCl_3) δ 0.95-1.25 (2H, m), 1.40-1.80 (8H, m), 2.45-2.70 (2H, m), 2.80-2.95 (4H, m), 2.95-3.20 (4H, m), 3.53 (2H, s), 3.83 (2H, s), 6.85-6.95 (1H, m), 7.00-7.15 (2H, m), 7.20-7.40 (5H, m).

【0230】

参考例 89

t-ブチル 4-[2-[2-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]スルフィニル]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート

【化 172】



参考例 85 で得た t-ブチル 4-[2-[2-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]スルファニル]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレートを用いて、参考例 59 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.90-1.20 (2H, m), 1.30-1.80 (5H, m), 1.44 (9H, s), 1.85-2.00 (2H, m), 2.55-2.90 (4H, m), 3.00-3.15 (2H, m), 3.80-4.20 (4H, m), 4.55-4.80 (2H, m), 7.30-7.60 (3H, m).

【0231】

参考例 90

t-ブチル 4-[2-[2-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル)スルフィニル]エチル]-1-ピペリ

[Chemical Formula 171]

By doing operation of being similar to Reference Example 58 t-butyl 4- which is acquired with Reference Example 87 [2 - [[2 - (phenylmethyl) - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine -8-yl] sulfanyl] ethyl] - making use of 1 -piperidine carboxylate , it acquired title compound as colorless oil .

^1H nmr (CDCl_3); δ 0.95 - 1.25 (2 H, m), 1.40 - 1.80 (8 H, m), 2.45 - 2.70 (2 H, m), 2.80 - 2.95 (4 H, m), 2.95 - 3.20 (4 H, m), 3.53 (2 H, s), 3.83 (2 H, s), 6.85 - 6.95 (1 H, m), 7.00 - 7.15 (2 H, m), 7.20 - 7.40 (5 H, m).

[0230]

Reference Example 89

t-butyl 4- [2 - [[2 - (trifluoroacetyl) - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine -8-yl] sulfinyl] ethyl] - 1 -piperidine carboxylate

[Chemical Formula 172]

By doing operation of being similar to Reference Example 59 t-butyl 4- which is acquired with Reference Example 85 [2 - [[2 - (trifluoroacetyl) - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine -8-yl] sulfanyl] ethyl] - making use of 1 -piperidine carboxylate , it acquired title compound as colorless oil .

^1H nmr (CDCl_3); δ 0.90 - 1.20 (2 H, m), 1.30 - 1.80 (5 H, m), 1.44 (9 H, s), 1.85 - 2.00 (2 H, m), 2.55 - 2.90 (4 H, m), 3.00 - 3.15 (2 H, m), 3.80 - 4.20 (4 H, m), 4.55 - 4.80 (2 H, m), 7.30 - 7.60 (3 H, m).

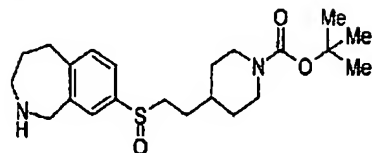
[0231]

Reference Example 90

t-butyl 4- [2 - [(2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine -8-yl) sulfinyl] ethyl] - 1 -piperidine carboxylate

ジンカルボキシレート

【化 173】



参考例 89 で得た t-ブチル 4-[2-[[2-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]スルフィニル]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレートを用いて、参考例 56 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

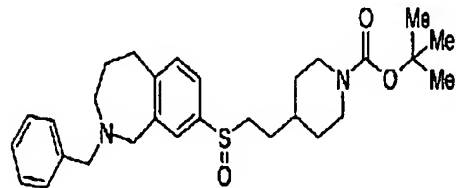
¹H NMR (CDCl₃) δ 1.00-1.20 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.50-1.90 (8H, m), 2.55-2.85 (4H, m), 2.95-3.10 (2H, m), 3.23 (2H, t-like, J = 4.6Hz), 3.95-4.20 (4H, m), 7.25-7.40 (3H, m).

【0232】

参考例 91

t-ブチル 4-[2-[[2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]スルフィニル]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート

【化 174】



参考例 90 で得た t-ブチル 4-[2-[(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル)スルフィニル]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレートを用いて、参考例 57 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.00-1.20 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.50-2.10 (7H, m), 2.55-2.85 (4H, m), 2.90-3.05 (2H, m), 3.12 (2H, t-like, J = 5.4Hz), 3.54 (2H, s), 3.91 (2H, s), 3.95-4.20 (2H, m), 7.13 (1H, d, J = 1.8Hz), 7.20-7.35 (6H, m), 7.42 (1H, dd, J = 7.6, 1.8Hz).

【0233】

参考例 92

2-(フェニルメチル)-8-[[2-(4-ピペリジニル)エチル]スルフィニル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

-8-yl) sulfinyl] ethyl] - 1 -piperidine carboxylate

[Chemical Formula 173]

By doing operation of being similar to Reference Example 56 t-butyl 4- which is acquired with Reference Example 89 [2 - [[2 - (trifluoroacetyl) - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine -8-yl] sulfinyl] ethyl] - making use of 1 -piperidine carboxylate , it acquired title compound as colorless oil .

¹H nmr (CDCl₃); δ 1.00 - 1.20 (2 H, m), 1.44 (9 H, s), 1.50 - 1.90 (8 H, m), 2.55 - 2.85 (4 H, m), 2.95 - 3.10 (2 H, m), 3.23 (2 H, t-like, J = 4.6Hz), 3.95 - 4.20 (4 H, m), 7.25 - 7.40 (3 H, m).

【0232】

Reference Example 91

t-butyl 4- [2 - [[2 - (phenylmethyl) - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine -8-yl] sulfinyl] ethyl] - 1 -piperidine carboxylate

[Chemical Formula 174]

By doing operation of being similar to Reference Example 57 t-butyl 4- which is acquired with Reference Example 90 [2 - [(2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine -8-yl) sulfinyl] ethyl] - making use of 1 -piperidine carboxylate , it acquired title compound as colorless oil .

¹H nmr (CDCl₃); δ 1.00 - 1.20 (2 H, m), 1.44 (9 H, s), 1.50 - 2.10 (7 H, m), 2.55 - 2.85 (4 H, m), 2.90 - 3.05 (2 H, m), 3.12 (2 H, t-like, J = 5.4Hz), 3.54 (2 H, s), 3.91 (2 H, s), 3.95 - 4.20 (2 H, m), 7.13 (1 H, d, J = 1.8Hz), 7.20 - 7.35 (6 H, m), 7.42 (1 H, dd, J = 7.6, 1.8Hz).

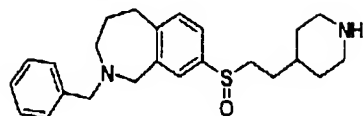
【0233】

Reference Example 92

2 - (phenylmethyl) - 8 - [[2 - (4 -bipyridinyl) ethyl] sulfinyl] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine

ズアゼピン

【化 175】



参考例 91 で得た t-ブチル 4-[2-[[2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]スルフィニル]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレートを用いて、参考例 58 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

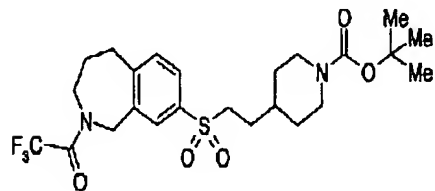
^1H NMR (CDCl_3) δ 1.00-1.20 (2H, m), 1.45-2.10 (8H, m), 2.50-2.70 (2H, m), 2.80-2.95 (4H, m), 3.00-3.20 (4H, m), 3.52 (2H, s), 3.83 (2H, s), 6.85-7.15 (3H, m), 7.20-7.40 (5H, m).

【0234】

参考例 93

t-ブチル 4-[2-[[2-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]スルホニル]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート

【化 176】



参考例 85 で得た t-ブチル 4-[2-[[2-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]スルファニル]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレートを用いて、参考例 63 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を mp 129-131° C の無色結晶として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.95-1.20 (2H, m), 1.30-1.80 (5H, m), 1.44 (9H, s), 1.85-2.05 (2H, m), 2.50-2.75 (2H, m), 3.00-3.20 (4H, m), 3.80-4.20 (4H, m), 4.67 and 4.76 (2H, s and s), 7.38 (1H, d, J = 7.38Hz), 7.76 (1H, dd, J = 8.2, 1.8 Hz), 7.91 (1H, d, J = 1.8Hz).

元素分析値	C ₂₄ H ₃₃ F ₃ N ₂ O ₅ S として
elemental analysis values	C ₂₄ H ₃₃ F ₃ N ₂ O ₅ S doing

[Chemical Formula 175]

By doing operation of being similar to Reference Example 58 t-butyl 4- whichis acquired with Reference Example 91 [2 - [[2 - (phenylmethyl) - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine -8-yl] sulfinyl] ethyl] - making use of 1 -piperidine carboxylate , it acquired title compound as colorless oil .

^1H nmr (CDCl_3);de 1.00 - 1.20 (2 H, m), 1.45 - 2.10 (8 H, m), 2.50 - 2.70 (2 H, m), 2.80 -2.95 (4 H, m), 3.00 - 3.20 (4 H, m), 3.52 (2 H, s), 3.83 (2 H, s), 6.85 - 7.15 (3 H, m), 7.20 - 7.40(5 H, m).

[0234]

Reference Example 93

t-butyl 4- [2 - [[2 - (trifluoroacetyl) - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine -8-yl] sulfonyl] ethyl] - 1 -piperidine carboxylate

[Chemical Formula 176]

By doing operation of being similar to Reference Example 63 t-butyl 4- whichis acquired with Reference Example 85 [2 - [[2 - (trifluoroacetyl) - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine -8-yl] sulfanyl] ethyl] - making use of 1 -piperidine carboxylate , it acquired title compound as colorless crystal of mp 129-131* .

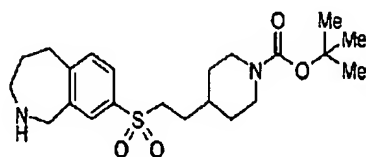
^1H nmr (CDCl_3);de 0.95 - 1.20 (2 H, m), 1.30 - 1.80 (5 H, m), 1.44 (9 H, s), 1.85 - 2.05 (2 H, m),2.50 - 2.75 (2 H, m), 3.00 - 3.20 (4 H, m), 3.80 - 4.20 (4 H, m), 4.67 and 4.76 (2 H, s and s), 7.38(1 H, d, J = 7.38Hz), 7.76 (1 H, dd, J= 8.2, 1.8 Hz), 7.91 (1 H, d, J = 1.8Hz).

計算値: C,	55.58; H,	6.41; N,	5.40.
calculated value : C,	55.58 ; H,	6.41 ; N,	5.40 .
実験値: C,	55.52; H,	6.31; N,	5.48.
experimental value : C,	55.52 ; H,	6.31 ; N,	5.48 .

【0235】

参考例 94

t-ブチル 4-[2-[(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル)スルホニル]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート



【化 177】

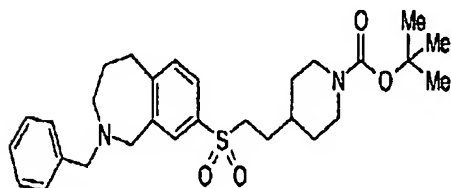
参考例 93 で得た t-ブチル 4-[2-[[2-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]スルホニル]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレートを用いて、参考例 56 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.95-1.25 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.50-1.95 (8H, m), 2.55-2.75 (2H, m), 2.90-3.15 (4H, m), 3.24 (2H, t-like, J = 5.2Hz), 3.95-4.15 (2H, m), 4.00 (2H, s), 7.34 (1H, d, J = 7.4Hz), 7.60-7.75 (2H, m).

【0236】

参考例 95

t-ブチル 4-[2-[[2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]スルホニル]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート



【化 178】

【0235】

Reference Example 94

t-butyl 4- [2 - [(2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine -8-yl) sulfonyl] ethyl] - 1 -piperidine carboxylate

【Chemical Formula 177】

By doing operation of being similar to Reference Example 56 t-butyl 4- which is acquired with Reference Example 93 [2 - [[2 - (trifluoroacetyl) - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine -8-yl] sulfonyl] ethyl] - making use of 1 -piperidine carboxylate , it acquired title compound as colorless oil .

¹H nmr (CDCl₃) ; δ 0.95 - 1.25 (2 H, m), 1.44 (9 H, s), 1.50 - 1.95 (8 H, m), 2.55 - 2.75 (2 H, m), 2.90 - 3.15 (4 H, m), 3.24 (2 H, t-like, J = 5.2Hz), 3.95 - 4.15 (2 H, m), 4.00 (2 H, s), 7.34 (1 H, d, J = 7.4Hz), 7.60 - 7.75 (2 H, m).

【0236】

Reference Example 95

t-butyl 4- [2 - [[2 - (phenylmethyl) - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine -8-yl] sulfonyl] ethyl] - 1 -piperidine carboxylate

【Chemical Formula 178】

参考例 94 で得た *t*-ブチル 4-[2-[(2,3,4,5-テトラヒドロ-1*H*-2-ベンズアゼピン-8-イル)スルホニル]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレートを用いて、参考例 57 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

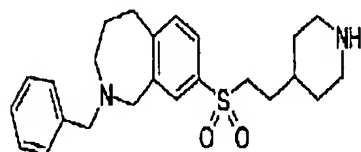
¹H NMR (CDCl₃) δ 0.95-1.20 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.50-1.90 (7H, m), 2.55-2.75 (2H, m), 2.95-3.10 (4H, m), 3.13 (2H, t-like, J = 5.2Hz), 3.54 (2H, s), 3.91 (2H, s), 3.95-4.20 (2H, m), 7.20-7.40 (6H, m), 7.43 (1H, d, J = 1.8Hz), 7.68 (1H, dd, J = 7.7, 1.8Hz).

【0237】

参考例 96

2-(フェニルメチル)-8-[[2-(4-ピペリジニル)エチル]スルフィニル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1*H*-2-ベンズアゼピン

【化 179】



参考例 95 で得た *t*-ブチル 4-[2-[[2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1*H*-2-ベンズアゼピン-8-イル]スルホニル]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレートを用いて、参考例 58 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を mp 83-85° C の無色結晶として得た。

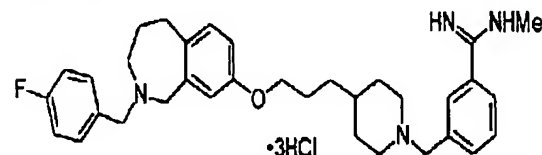
¹H NMR (CDCl₃) δ 0.95-1.90 (12H, m), 2.45-2.65 (2H, m), 2.90-3.20 (6H, m), 3.54 (2H, s), 3.91 (2H, s), 7.20-7.40 (6H, m), 7.40-7.45 (1H, m), 7.65-7.75 (1H, m).

【0238】

参考例 97

N-メチル 3-[[4-[3-[[2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1*H*-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ]プロピル]-1-ピペリジニル]メチル]-1-ベンゼンカルボキシイミダミド 3 塩酸塩

【化 180】



By doing operation of being similar to Reference Example 57 *t*-butyl 4- which is acquired with Reference Example 94 [2 - [(2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1*H*-2- benz azepine -8-yl) sulfonyl] ethyl] - making use of 1 -piperidine carboxylate , it acquired title compound as colorless oil .

¹H nmr (CDCl₃) δ 0.95 - 1.20 (2 H, m), 1.44 (9 H, s), 1.50 - 1.90 (7 H, m), 2.55 - 2.75 (2 H, m), 2.95 - 3.10 (4 H, m), 3.13 (2 H, t-like, J = 5.2Hz), 3.54 (2 H, s), 3.91 (2 H, s), 3.95 - 4.20 (2 H, m), 7.20 - 7.40 (6 H, m), 7.43 (1 H, d, J = 1.8Hz), 7.68 (1 H, dd, J = 7.7, 1.8Hz).

【0237】

Reference Example 96

2 - (phenylmethyl) - 8 - [[2 - (4 -bipyridinyl) ethyl] sulfinyl] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1*H*-2- benz azepine

【Chemical Formula 179】

By doing operation of being similar to Reference Example 58 *t*-butyl 4- which is acquired with Reference Example 95 [2 - [[2 - (phenylmethyl) - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1*H*-2- benz azepine -8-yl] sulfonyl] ethyl] - making use of 1 -piperidine carboxylate , it acquired title compound as colorless crystal of mp 83-85° .

¹H nmr (CDCl₃) δ 0.95 - 1.90 (12 H, m), 2.45 - 2.65 (2 H, m), 2.90 - 3.20 (6 H, m), 3.54 (2 H, s), 3.91 (2 H, s), 7.20 - 7.40 (6 H, m), 7.40 - 7.45 (1 H, m), 7.65 - 7.75 (1 H, m).

【0238】

Reference Example 97

N- methyl 3- [[4 - [3 - [[2 - [(4 -fluorophenyl) methyl] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1*H*-2- benz azepine -8-yl] oxy] propyl] - 1 -bipyridinyl] methyl] - 1 -benzene carboxy imidamide 3acetate

【Chemical Formula 180】

1) 参考例 4 で得た 8-[3-[1-[(3-シアノフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]プロポキシ]-2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン(1.8g)と 9.8 規定塩酸(エタノール溶液、80ml)の混合物を室温で 16 時間攪拌した。

溶媒を減圧下留去した後、残渣を水-酢酸エチルに溶かし、酢酸エチルで抽出した。

抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去して、エチル 3-[[4-[3-[[2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ]プロピル]-1-ピペリジニル]メチル]-1-ベンゼンカルボキシイミデート(2.18g)を無色油状物として得た。

2) 上記 1)で得たエチル 3-[[4-[3-[[2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ]プロピル]-1-ピペリジニル]メチル]-1-ベンゼンカルボキシイミデート(500mg)と 40% メチルアミン(メタノール溶液、10ml)のメタノール溶液(10ml)を、ステンレス耐圧管内で、120 deg C で 30 分間加熱した。

溶媒を減圧下に留去し、残渣を酢酸エチル-1N 水酸化ナトリウム水溶液に溶かし、酢酸エチルで抽出した。

抽出液を飽和食塩水で洗浄し、炭酸カリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。

得られた残渣を塩基性の活性アルミナを用いたカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:酢酸エチル-メタノール- NH₄OH = 1:1:0.03)により精製し、表題化合物のフリー塩基体を得た。

本フリー塩基体のエタノール溶液を 3 当量の塩化水素(エタノール溶液)で処理し、表題化合物(512mg)を無色非晶状粉末として得た。

¹H NMR (CDCl₃, フリー塩基) δ 1.15-1.45 (5H, m), 1.55-2.05 (9H, m), 2.75-2.90 (4H, m), 2.98 (3H, s), 3.08 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.49 (4H, s), 3.80 (2H, s), 3.87 (2H, t, J = 6.4 Hz), 5.60-6.20 (1H, br), 6.47 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.66 (1H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 6.90-7.05 (3H, m), 7.20-7.50 (5H, m), 7.53 (1H, s).

1) 8 it acquires with Reference Example 4 - [3 - [1 - [(3 -cyanophenyl) methyl] - 4 -bipyridinyl] propoxy] - 2 - [(4 -fluorophenyl) methyl] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2-benz azepine (1.8 g) with mixture of 9.8 normal hydrochloric acid (ethanol solution , 80ml) 16 hours was agitated with the room temperature .

After under vacuum removing solvent , it melted residue in thewater -ethylacetate , extracted with ethylacetate .

You washed extracted liquid with saturated saline , after drying, under vacuum removed solvent with anhydrous magnesium sulfate , ethyl 3- [[4 - [3 - [[2 - [(4 -fluorophenyl) methyl] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2-benz azepine -8-yl] oxy] propyl] - 1 -bipyridinyl] methyl] - 1 -benzene carboxy imidate you acquired(2.18 g) as colorless oil .

2) Description above 1) So ethyl 3- which is acquired [[4 - [3 - [[2 - [(4 -fluorophenyl) methyl] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine -8-yl] oxy] propyl] - 1 -bipyridinyl] methyl] - 1 -benzene carboxy imidate (500 mg) with methanol solution (10 ml) of 40% methylamine (methanol solution , 10ml) , with stainless steel pressure resistance inside-tube , 30 min was heated with 120 deg C.

It removed solvent under vacuum , melted residue in ethylacetate -1N sodium hydroxide water solution , extracted with ethylacetate .

extracted liquid was washed with saturated saline , after drying with potassium carbonate , the solvent under vacuum was removed.

residue which it acquires was refined with column chromatography (developing solvent ;ethylacetate -methanol - NH₄OH = 1:1:0.03) which uses activated alumina of basic , free base body of title compound was acquired.

It treated ethanol solution of this free base body with hydrogen chloride (ethanol solution) of 3 equivalent , it acquired title compound (512 mg) as colorless amorphous condition powder .

¹H nmr (CDCl₃, free base) ; δ 1.15 - 1.45 (5 H, m) , 1.55 - 2.05 (9 H, m) , 2.75 - 2.90 (4 H, m) , 2.98 (3 H, s) , 3.08 (2 H, t-like, J = 5.2 Hz) , 3.49 (4 H, s) , 3.80 (2 H, s) , 3.87 (2 H, t, J = 6.4 Hz) , 5.60 - 6.20 (1 H, br) , 6.47 (1 H, d, J = 2.6 Hz) , 6.66 (1 H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz) , 6.90 - 7.05 (3 H, m) , 7.20 - 7.50 (5 H, m) , 7.53 (1 H, s) .

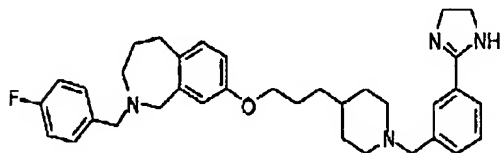
元素分析値	C ₃₄ H ₄₃ FN ₄ O·3HCl·2H ₂ O として
elemental analysis values	C ₃₄ H ₄₃ FN ₄ O*3HCl *2H ₂ O doing

計算値: C,	59.34; H, 7.32; N,	8.14.
calculated value : C,	59.34 ; H, 7.32; N,	8.14 .
実験値: C,	59.27; H, 7.74; N,	8.41.
experimental value : C,	59.27 ; H, 7.74; N,	8.41 .

【0239】

参考例 98

8-[3-[1-[[3-(4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル)フェニル]メチル]-4-ピペリジニル]プロポキシ]-2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン



【化 181】

【0239】

Reference Example 98

8 - [3 - [1 - [[3 - (4 and 5 -dihydro -1H-2- imidazolyl) phenyl] methyl] - 4 -bipyridinyl] propoxy] - 2 - [(4 -fluorophenyl) methyl] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine

[Chemical Formula 181]

参考例 97 の 1) で得たエチル 3-[[4-[3-[[2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ]プロピル]-1-ピペリジニル]メチル]-1-ベンゼンカルボキシイミデートとエチレンジアミンを用いて、参考例 97 の 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を mp 119-121 deg C の無色結晶として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.15-1.45 (5H, m), 1.55-2.05 (9H, m), 2.80-2.90 (4H, m), 3.08 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.49 (4H, s), 3.50 (2H, s), 3.70-3.95 (6H, m), 6.48 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.66 (1H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 6.90-7.05 (3H, m), 7.20-7.45 (4H, m), 7.66 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.74 (1H, s).

By operating in same way Reference Example 97 1) with making use of ethyl 3- which is acquired [[4 - [3 - [[2 - [(4 -fluorophenyl) methyl] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine -8-yl] oxy] propyl] - 1 -bipyridinyl] methyl] - 1 -benzene carboxy imidate and ethylenediamine , Reference Example 97 2) with, itacquired title compound as colorless crystal of mp 119-121 deg C.

¹H nmr (CDCl₃) δ 1.15 - 1.45 (5 H, m), 1.55 - 2.05 (9 H, m), 2.80 - 2.90 (4 H, m), 3.08 (2 H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.49 (4 H, s), 3.50 (2 H, s), 3.70 - 3.95 (6 H, m), 6.48 (1 H, d, J = 2.6 Hz), 6.66 (1 H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 6.90 - 7.05 (3 H, m), 7.20 - 7.45 (4 H, m), 7.66 (1 H, d, J = 7.0 Hz), 7.74 (1 H, s).

元素分析値	C35H43FN4O として		
elemental analysis values	C35H43FN4O doing		
計算値: C,	75.78; H, 7.81;	N,	10.10.
calculated value : C,	75.78 ; H, 7.81;	N,	10.10 .
実験値: C,	75.33; H, 7.59;	N,	10.05.

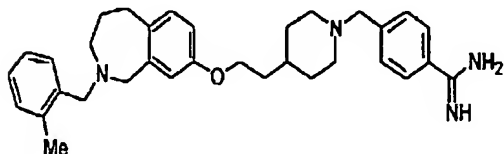
experimental value : C,	75.33 ; H, 7.59;	N,	10.05 .
-------------------------	------------------	----	---------

【0240】

参考例 99

4-[[4-[2-[[2-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ]エチル]-1-ピペリジニル]メチル]-1-ベンゼンカルボキシイミダミド

【化 182】



参考例 9 で得たエチル 4-[[4-[2-[[2-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ]エチル]-1-ピペリジニル]メチル]-1-ベンゼンカルボキシイミデートとアンモニア(エタノール溶液)を用いて、参考例 97 の 2)と同様の操作を行うことにより、表題化合物を mp 107-108 deg C の無色結晶として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.20-1.80 (9H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.75-2.90 (4H, m), 3.07 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.48 (2H, s), 3.51 (2H, s), 3.60-4.40 (3H, br), 3.81 (2H, s), 3.93 (2H, t, J = 6.2 Hz), 6.54 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.66 (1H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.10-7.30 (4H, m), 7.37 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.0 Hz).

【0240】

Reference Example 99

4 - [[4 - [2 - [[2 - [(2 -methylphenyl) methyl] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine -8-yl] oxy] ethyl] - 1 -bipyridinyl] methyl] - 1 -benzene carboxy imidamide

【Chemical Formula 182】

By operating in same way ethyl 4- which is acquired with the Reference Example 9 [[4 - [2 - [[2 - [(2 -methylphenyl) methyl] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine -8-yl] oxy] ethyl] - 1 -bipyridinyl] methyl] - 1 -benzene carboxy imidate and making use of ammonia (ethanol solution), Reference Example 97 2) with, it acquired title compound as colorless crystal of mp 107-108 deg C.

¹H nmr (CDCl₃) δ 1.20 - 1.80 (9 H, m), 1.90 - 2.10 (2 H, m), 2.28 (3 H, s), 2.75 - 2.90 (4 H, m), 3.07 (2 H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.48 (2 H, s), 3.51 (2 H, s), 3.60 - 4.40 (3 H, br), 3.81 (2 H, s), 3.93 (2 H, t, J = 6.2 Hz), 6.54 (1 H, d, J = 2.6 Hz), 6.66 (1 H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 7.04 (1 H, d, J = 8.0 Hz), 7.10 - 7.30 (4 H, m), 7.37 (2 H, d, J = 8.0 Hz) 7.55 (2 H, d, J = 8.0 Hz).

元素分析値		C33H42N4O・0.5H2O として			
elemental analysis values		C33 H42 N4 O & 0.5 H2O doing			
計算値: C,		76.26; H, 8.34; N,	10.78.		
calculated value : C,		76.26 ; H, 8.34; N,	10.78 .		
実験値	: C,	76.39; H, 8.13; N,	10.80.		
experimental value	:C,	76.39 ; H, 8.13; N,	10.80 .		

【0241】

参考例 100

8-[2-[1-[[4-(4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル)フェニル]メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-

【0241】

Reference Example 100

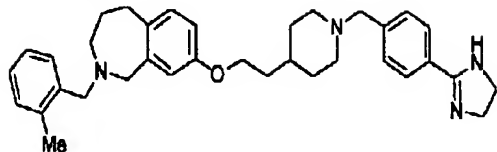
8 - [2 - [1 - [[4 - (4 and 5 -dihydro -1H-2- imidazolyl) phenyl] methyl] - 4 -bipyridinyl] ethoxy] - 2 - [(2 -methylphenyl) methyl] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2-

ベンズアゼピン

benz azepine

【化 183】

[Chemical Formula 183]



参考例 9 で得たエチル 4-[[4-[2-[[2-(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ]エチル]-1-ピペリジニル]メチル]-1-ベンゼンカルボキシイミデートとエチレンジアミンを用いて、参考例 97 の 2)と同様の操作を行うことにより、表題化合物を mp150-151 deg C の無色結晶として得た。

By operating in same way making use of ethyl 4- which is acquired with Reference Example 9 [[4 - [2 - [(2 -methylphenyl) methyl] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2-benz azepine -8-yl] oxy] ethyl] - 1 -bipyridinyl] methyl] - 1 -benzene carboxy imidate and ethylenediamine , Reference Example 97 2) with, itacquired title compound as colorless crystal of mp150-151 deg C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.20-1.80 (9H, m), 1.90-2.05 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.80-2.90 (4H, m), 3.07 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.48 (2H, s), 3.51 (2H, s), 3.78 (4H, s), 3.81 (2H, s), 3.93 (2H, t, J = 6.2 Hz), 6.54 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.66 (1H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.10-7.30 (4H, m), 7.36 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.0 Hz).

¹H nmr (CDCl₃) δ 1.20 - 1.80 (9 H, m), 1.90 - 2.05 (2 H, m), 2.27 (3 H, s), 2.80 - 2.90 (4 H, m), 3.07 (2 H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.48 (2 H, s), 3.51 (2 H, s), 3.78 (4 H, s), 3.81 (2 H, s), 3.93 (2 H, t, J = 6.2 Hz), 6.54 (1 H, d, J = 2.6 Hz), 6.66 (1 H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 7.04 (1 H, d, J = 8.0 Hz), 7.10 - 7.30 (4 H, m), 7.36 (2 H, d, J = 8.0 Hz), 7.52 (2 H, d, J = 8.0 Hz).

元素分析値	C ₃₅ H ₄₄ N ₄ O として		
elemental analysis values	C ₃₅ H ₄₄ N ₄ O doing		
計算値: C,	78.32; H, 8.26;	N,	10.44.
calculated value : C,	78.32 ; H, 8.26;	N,	10.44 .
実験値: C,	78.30; H, 8.12;	N,	10.45.
experimental value : C,	78.30 ; H, 8.12;	N,	10.45 .

【0242】

【0242】

参考例 101

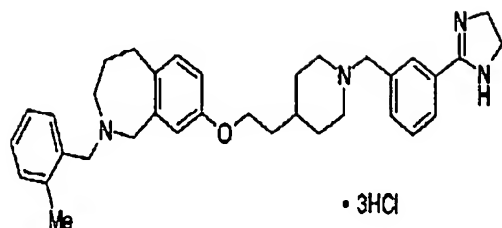
Reference Example 101

2-[(2-メチルフェニル)メチル]-8-[2-[1-[[3-(4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル)フェニル]メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 3 塩酸塩

2 - [(2 -methylphenyl) methyl] - 8 - [2 - [1 - [[3 - (4 and 5 -dihydro -1H-2- imidazolyl) phenyl] methyl] - 4 -bipyridinyl] ethoxy] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine 3acetate

【化 184】

[Chemical Formula 184]



参考例 10 で得た 2-[(2-メチルフェニル)メチル]-8-[2-[1-[(3-シアノフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2 塩酸塩を用いて、参考例 97 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

¹H NMR (CDCl₃, フリー塩基) δ 1.20-1.80 (9H, m), 1.85-2.10 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.80-2.90 (4H, m), 3.06 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.48 (4H, s), 3.60-4.00 (1H, br), 3.76 (4H, s), 3.80 (2H, s), 3.92 (2H, t, J = 6.2 Hz), 6.53 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.65 (1H, dd, J = 8.2, 2.6 Hz), 7.03 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.10-7.45 (6H, m), 7.65 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.73 (1H, s).

By doing operation of being similar to Reference Example 97 2 it acquires with Reference Example 10 - [(2 -methylphenyl) methyl] - 8 - [2 - [1 - [(3 -cyanophenyl) methyl] - 4 -bipyridinyl] ethoxy] - making use of 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine dihydrochloride , itacquired title compound as colorless amorphous condition powder .

¹H nmr (CDCl₃, free base); δ 1.20 - 1.80 (9 H, m), 1.85 - 2.10 (2 H, m), 2.27 (3 H, s), 2.80 - 2.90 (4 H, m), 3.06 (2 H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.48 (4 H, s), 3.60 - 4.00 (1 H, br), 3.76 (4 H, s), 3.80 (2 H, s), 3.92 (2 H, t, J = 6.2 Hz), 6.53 (1 H, d, J = 2.6 Hz), 6.65 (1 H, dd, J = 8.2, 2.6 Hz), 7.03 (1 H, d, J = 8.0 Hz), 7.10 - 7.45 (6 H, m), 7.65 (1 H, d, J = 7.4 Hz), 7.73 (1 H, s).

元素分析値	C ₃₅ H ₄₄ N ₄ O • 3HCl	; 1.5H ₂ O として	
elemental analysis values	C ₃₅ H ₄₄ N ₄ O • 3HCl	* 1.5 H ₂ O doing	
計算値: C,	62.45; H, 7.49;	N, 8.32.	
calculated value : C,	62.45 ; H, 7.49;	N, 8.32.	
実験値: C,	62.25; H, 7.65;	N, 7.76.	
experimental value : C,	62.25 ; H, 7.65;	N, 7.76.	

【0243】

参考例 102

2-[(2-メチルフェニル)メチル]-8-[2-[1-[4-(4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル)ベンゾイル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

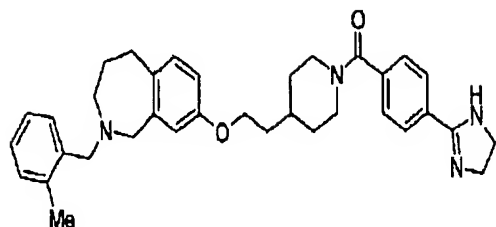
【化 185】

【0243】

Reference Example 102

2 - [(2 -methylphenyl) methyl] - 8 - [2 - [1 - [4 - (4 and 5 -dihydro -1H-2- imidazolyl) benzoyl] - 4 -bipyridinyl] ethoxy] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine

【Chemical Formula 185】



参考例 11 で得た 2-[(2-メチルフェニル)メチル]-8-[2-[1-(4-シアノベンゾイル)-4-ピペリジニル]エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 塩酸塩を用いて、参考例 97 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を mp 145-146° C の無色結晶として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.00-1.50 (2H, m), 1.60-2.00 (8H, m), 2.28 (3H, s), 2.70-3.20 (2H, br), 2.80-2.95 (2H, m), 3.07 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.49 (2H, s), 3.60-4.00 (5H, br), 3.81 (2H, s), 3.96 (2H, t, J = 6.0 Hz), 4.60-4.80 (1H, br), 6.53 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.66 (1H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 7.05 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.10-7.30 (4H, m), 7.42 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.81 (2H, d, J = 8.0 Hz).

By doing operation of being similar to Reference Example 97 2 it acquires with Reference Example 11 - [(2-methylphenyl) methyl] - 8 - [2 - [1 - (4 -cyano benzoyl) - 4 -bipyridinyl] ethoxy] - making use of 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine acetate , itacquired title compound as colorless crystal of mp 145-146* .

¹H nmr (CDCl₃) δ 1.00 - 1.50 (2 H, m), 1.60 - 2.00 (8 H, m), 2.28 (3 H, s), 2.70 - 3.20 (2 H, br), 2.80 - 2.95 (2 H, m), 3.07 (2 H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.49 (2 H, s), 3.60 - 4.00 (5 H, br), 3.81 (2 H, s), 3.96 (2 H, t, J = 6.0 Hz), 4.60 - 4.80 (1 H, br), 6.53 (1 H, d, J = 2.6 Hz), 6.66 (1 H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 7.05 (1 H, d, J = 8.0 Hz), 7.10 - 7.30 (4 H, m), 7.42 (2 H, d, J = 8.0 Hz), 7.81 (2 H, d, J = 8.0 Hz).

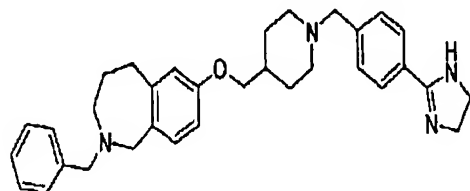
元素分析値	C35H42N4O2 として			
elemental analysis values	C35H42N4O2 doing			
計算値: C,	76.33; H,	7.69;	N,	10.17.
calculated value : C,	76.33 ; H,	7.69 ;	N,	10.17 .
実験値: C,	75.97; H,	7.25;	N,	10.03.
experimental value : C,	75.97 ; H,	7.25 ;	N,	10.03 .

【0244】

参考例 103

2-(フェニルメチル)-7-[[1-[[4-(4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル)フェニル]メチル]-4-ピペリジニル]メトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化 186】



【0244】

Reference Example 103

2 - (phenylmethyl) - 7 - [[1 - [[4 - (4 and 5 -dihydro -1H-2- imidazolyl) phenyl] methyl] - 4 -bipyridinyl] methoxy] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine

【Chemical Formula 186】

参考例 13 で得た 2-(フェニルメチル)-7-[[1-[(4-シアノフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]メトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2 塩酸塩を用いて、参考例 97 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を mp 152-154° C の無色結晶として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.30-1.95 (8H, m), 1.95-2.10 (2H, m), 2.80-3.00 (4H, m), 3.11 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.53 (2H, s), 3.56 (2H, s), 3.81 (2H, d, J = 6.2 Hz), 3.83 (6H, s), 6.60 (1H, dd, J = 8.2, 2.6 Hz), 6.73 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.85 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.20-7.35 (5H, m), 7.39 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.75 (2H, d, J = 8.0 Hz).

By doing operation of being similar to Reference Example 97 2 it acquires with Reference Example 13 - (phenylmethyl) - 7 - [[1 - [(4 -cyanophenyl) methyl] - 4 -bipyridinyl] methoxy] - making use of 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2-benz azepine dihydrochloride, itacquired title compound as colorless crystal of mp 152-154* .

¹H nmr (CDCl₃); δ 1.30 - 1.95 (8 H, m), 1.95 - 2.10 (2 H, m), 2.80 - 3.00 (4 H, m), 3.11 (2 H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.53 (2 H, s), 3.56 (2 H, s), 3.81 (2 H, d, J = 6.2 Hz), 3.83 (6 H, s), 6.60 (1 H, dd, J = 8.2, 2.6 Hz), 6.73 (1 H, d, J = 2.6 Hz), 6.85 (1 H, d, J = 8.2 Hz), 7.20 -7.35 (5 H, m), 7.39 (2 H, d, J = 8.0 Hz), 7.75 (2 H, d, J = 8.0 Hz).

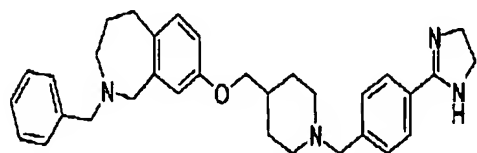
元素分析値	C33H40N4O として		
elemental analysis values	C33H40N4O doing		
計算値: C,	77.92; H, 7.93;	N,	11.01.
calculated value: C,	77.92; H, 7.93;	N,	11.01.
実験値: C,	77.42; H, 7.93;	N,	10.93.
experimental value: C,	77.42; H, 7.93;	N,	10.93.

【0245】

参考例 104

2-(フェニルメチル)-8-[[1-[[4-(4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル)フェニル]メチル]-4-ピペリジニル]メトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化 187】



参考例 16 で得た 2-(フェニルメチル)-8-[[1-[(4-シアノフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]メトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2 塩酸塩を用いて、参考例 97 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を mp 137-139° C の無色結晶として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.25-1.50 (2H, m), 1.60-2.10 (8H, m), 2.80-3.00 (4H, m), 3.09 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.40-4.20 (4H, br), 3.53 (4H, s), 3.73 (2H, d, J = 5.8 Hz), 3.82 (2H, s), 6.50

【0245】

Reference Example 104

2 - (phenylmethyl) - 8 - [[1 - [[4 - (4 and 5 -dihydro -1H-2-imidazolyl) phenyl] methyl] - 4 -bipyridinyl] methoxy] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine

[Chemical Formula 187]

By doing operation of being similar to Reference Example 97 2 it acquires with Reference Example 16 - (phenylmethyl) - 8 - [[1 - [(4 -cyanophenyl) methyl] - 4 -bipyridinyl] methoxy] - making use of 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2-benz azepine dihydrochloride, itacquired title compound as colorless crystal of mp 137-139* .

¹H nmr (CDCl₃); δ 1.25 - 1.50 (2 H, m), 1.60 - 2.10 (8 H, m), 2.80 - 3.00 (4 H, m), 3.09 (2 H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.40 - 4.20 (4 H, br), 3.53 (4 H, s), 3.73 (2 H, d, J = 5.8 Hz), 3.82 (2 H, s), 6.50 (1 H, d, J = 2.6 Hz),

(1H, d, J = 2.6 Hz), 6.65 (1H, dd, J = 8.2, 2.6 Hz),
7.03 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.20-7.35 (5H, m),
7.37 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.73 (2H, d, J = 8.0 Hz).

6.65 (1 H, dd, J = 8.2, 2.6 Hz), 7.03 (1 H, d, J = 8.2 Hz), 7.20
- 7.35 (5 H, m), 7.37 (2 H, d, J = 8.0 Hz), 7.73 (2 H, d, J =
8.0 Hz).

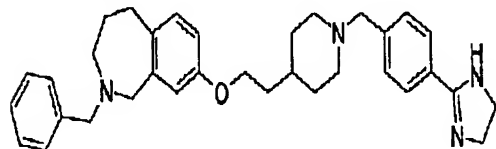
元素分析値		C33H40N4Oとして
elemental analysis values		C33 H40 N4 O doing
計算値: C,		77.92; H, 7.93; N, 11.01.
calculated value : C,		77.92 ; H, 7.93; N, 11.01.
実験値	: C,	77.87; H, 7.91; N, 10.85.
experimental value	:C,	77.87 ; H, 7.91; N, 10.85.

[0246]

参考例 105

2-(フェニルメチル)-8-[2-[1-[[4-(4,5-ジヒドロ
-1H-2-イミダゾリル)フェニル]メチル]-4-ピペリジ
ニル]エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズ
アゼピン

[化 188]



参考例 17 で得た 2-(フェニルメチル)-8-[2-[1-[(4-
シアノフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ
]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを
用いて、参考例 97 と同様の操作を行うことによ
り、表題化合物を mp 151-153° C の無色結晶と
して得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.20-2.10 (12H, m),
2.80-2.90 (4H, m), 3.09 (2H, t-like, J = 5.2 Hz),
3.50 (2H, s), 3.53 (2H, s), 3.60-4.00 (4H, br),
3.82 (2H, s), 3.92 (2H, t, J = 6.4 Hz), 6.50 (1H, d,
J = 2.6 Hz), 6.66 (1H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 7.03
(1H, d, J = 8.0 Hz), 7.20-7.50 (5H, m), 7.35
(2H, d, J = 8.4 Hz), 7.72 (2H, d, J = 8.4 Hz).

[0246]

Reference Example 105

2 - (phenylmethyl) - 8 - [2 - [1 - [[4 - (4 and 5 -dihydro
-1H-2- imidazolyl) phenyl] methyl] - 4 -bipyridinyl]
ethoxy] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine

[Chemical Formula 188]

By doing operation of being similar to Reference Example 97
2 it acquires with Reference Example 17 - (phenylmethyl) - 8
- [2 - [1 - [(4 -cyanophenyl) methyl] - 4 -bipyridinyl]
ethoxy] - making use of 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz
azepine , itacquired title compound as colorless crystal of mp
151-153* .

¹H nmr (CDCl₃) δ 1.20 - 2.10
(12 H, m), 2.80 - 2.90 (4 H, m), 3.09 (2 H, t-like, J = 5.2
Hz), 3.50 (2 H, s), 3.53 (2 H, s), 3.60 - 4.00 (4 H, br), 3.82
(2 H, s), 3.92 (2 H, t, J = 6.4 Hz), 6.50 (1 H, d, J = 2.6 Hz),
6.66 (1 H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 7.03 (1 H, d, J = 8.0 Hz),
7.20- 7.50 (5 H, m), 7.35 (2 H, d, J = 8.4 Hz), 7.72 (2 H, d, J
= 8.4 Hz).

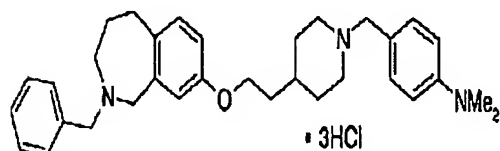
元素分析値		C34H42N4Oとして	
elemental analysis values		C34H42N4O doing	
計算値: C,		78.12; H, 8.10;	N, 10.72.

calculated value : C,	78.12 ; H, 8.10;	N,	10.72 .
実験値: C,	77.64; H, 8.02;	N,	10.49.
experimental value : C,	77.64 ; H, 8.02;	N,	10.49 .

【0247】

参考例 106

2-(フェニルメチル)-8-[2-[1-[(4-ジメチルアミノフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 3 塩酸塩



【化 189】

【0247】

Reference Example 106

2 - (phenylmethyl) - 8 - [2 - [1 - [(4 -dimethylamino phenyl) methyl] - 4 -bipyridinyl] ethoxy] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine 3acetate

[Chemical Formula 189]

8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例2、参考例3および参考例4と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

¹H NMR (CDCl₃, フリー塩基) δ 1.20-1.80 (9H, m), 1.85-2.05 (2H, m), 2.80-2.90 (4H, m), 2.93 (6H, s), 3.10 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.43 (2H, s), 3.53 (2H, s), 3.83 (2H, s), 3.91 (2H, t, J = 6.4 Hz), 6.49 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.60-6.75 (2H, m), 7.03 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.10-7.35 (8H, m).

Making use of 8-methoxy -2, 3, 4, 5-tetrahydro -1H-2- benz azepine , by sequential doing operation of beingsimilar to Reference Example 2, Reference Example 3 and Reference Example 4, it acquired title compound as colorless amorphous condition powder .

¹H nmr (CDCl₃, free base);de 1.20 - 1.80 (9 H, m), 1.85 - 2.05 (2 H, m), 2.80 - 2.90 (4 H, m), 2.93 (6 H, s), 3.10 (2 H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.43 (2 H, s), 3.53 (2 H, s), 3.83 (2 H, s), 3.91 (2 H, t, J = 6.4 Hz), 6.49 (1 H, d, J = 2.6 Hz), 6.60 - 6.75 (2 H m), 7.03 (1 H, d, J = 8.0 Hz), 7.10 - 7.35 (8 H, m).

元素分析値	C33H43N3O•3HCl	として	
elemental analysis values	C33H43N3O•3HCl	With doing	
計算値: C,	62.50; H, 7.79;	N,	6.63.
calculated value : C,	62.50 ; H, 7.79;	N,	6.63 .
実験値: C,	62.20; H, 7.97;	N,	6.34.
experimental value : C,	62.20 ; H, 7.97;	N,	6.34 .

【0248】

参考例 107

2-(フェニルメチル)-8-[2-[1-[(4-(N,N-ジエチルアミノ)フェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

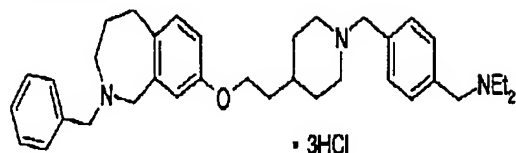
【0248】

Reference Example 107

2 - (phenylmethyl) - 8 - [2 - [1 - [(4 - (N, N- diethyl aminomethyl) phenyl) methyl] - 4 -bipyridinyl] ethoxy] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine 3acetate

3 塩酸塩

【化 190】



8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例2、参考例3および参考例4と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

¹H NMR (CDCl₃, フリー塩基) δ 1.04 (6H, t, J = 7.0 Hz), 1.20-1.80 (8H, m), 1.85-2.10 (3H, m), 2.51 (4H, q, J = 7.0 Hz), 2.80-2.95 (4H, m), 3.09 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.46 (2H, s), 3.53 (2H, s), 3.54 (2H, s), 3.82 (2H, s), 3.92 (2H, t, J = 6.4 Hz), 6.49 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.65 (1H, dd, J = 8.3, 2.6 Hz), 7.03 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.20-7.35 (9H, m).

2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine 3acetate

[Chemical Formula 190]

Making use of 8-methoxy -2, 3, 4, 5-tetrahydro -1H-2- benz azepine, by sequential doing operation of beingsimilar to Reference Example 2, Reference Example 3 and Reference Example 4, it acquired title compound as colorless amorphous condition powder.

¹H nmr (CDCl₃, free base); δ 1.04 (6 H, t, J = 7.0 Hz), 1.20 - 1.80 (8 H, m), 1.85 - 2.10 (3 H, m), 2.51 (4 H, q, J = 7.0 Hz), 2.80 - 2.95 (4 H, m), 3.09 (2 H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.46 (2 H, s), 3.53 (2 H, s), 3.54 (2 H, s), 3.82 (2 H, s), 3.92 (2 H, t, J = 6.4 Hz), 6.49 (1 H, d, J = 2.6 Hz), 6.65 (1 H, dd, J = 8.3, 2.6 Hz), 7.03 (1 H, d, J = 8.3 Hz), 7.20 - 7.35 (9 H, m).

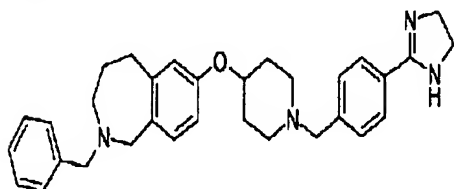
元素分析値	C ₃₆ H ₄₉ N ₃ O·3HCl	・H ₂ O として
elemental analysis values	C ₃₆ H ₄₉ N ₃ O·3HCl	* H ₂ O doing
計算値: C,	64.81; H, 8.16;	N, 6.30.
calculated value : C,	64.81 ; H, 8.16;	N, 6.30.
実験値: C,	64.44; H, 8.48;	N, 6.36.
experimental value : C,	64.44 ; H, 8.48;	N, 6.36.

【0249】

参考例 108

2-(フェニルメチル)-7-[[1-[[4-(4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル)フェニル]メチル]-4-ピペリジニル]オキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化 191】



参考例 25 で得た 2-(フェニルメチル)-7-[[1-[[4-

【0249】

Reference Example 108

2 - (phenylmethyl) - 7 - [[1 - [[4 - (4 and 5 -dihydro -1H-2-imidazolyl) phenyl] methyl] - 4 -bipyridiny] oxy] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine

[Chemical Formula 191]

By doing operation of being similar to Reference Example 97

シアノフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]オキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2塩酸塩を用いて、参考例 97と同様の操作を行うことにより、表題化合物を mp 122-124° C の無色結晶として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.65-2.05 (6H, m), 2.20-2.40 (2H, m), 2.65-2.90 (5H, m), 3.08 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.51 (2H, s), 3.55 (2H, s), 3.60-3.95 (4H, br), 3.79 (2H, s), 4.29 (1H, tt, J = 7.4, 3.6 Hz), 6.60 (1H, dd, J = 8.2, 2.6 Hz), 6.71 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.82 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.20-7.35 (5H, m), 7.37 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.73 (2H, d, J = 8.4 Hz).

2 it acquires with Reference Example 25 - (phenylmethyl) - 8 - [[1 - [(4 - cyanophenyl) methyl] - 4 - bipyridinyl] oxy] - making use of 2, 3, 4 and 5 - tetrahydro - 1H-2- benz azepine dihydrochloride, it acquired title compound as colorless crystal of mp 122-124* .

¹H nmr (CDCl₃); δ 1.65 - 2.05 (6 H, m), 2.20 - 2.40 (2 H, m), 2.65 - 2.90 (5 H, m), 3.08 (2 H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.51 (2 H, s), 3.55 (2 H, s), 3.60 - 3.95 (4 H, br), 3.79 (2 H, s), 4.29 (1 H, tt, J = 7.4, 3.6 Hz), 6.60 (1 H, dd, J = 8.2, 2.6 Hz), 6.71 (1 H, d, J = 2.6 Hz), 6.82 (1 H, d, J = 8.2 Hz), 7.20 - 7.35 (5 H, m), 7.37 (2 H, d, J = 8.4 Hz), 7.73 (2 H, d, J = 8.4 Hz).

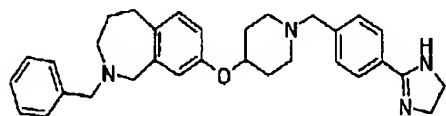
元素分析値	C ₃₂ H ₃₈ N ₄ O·0.5H ₂ O として		
elemental analysis values	C ₃₂ H ₃₈ N ₄ O·0.5H ₂ O doing		
計算値: C,	76.31; H, 7.80;	N,	11.12.
calculated value : C,	76.31 ; H, 7.80;	N,	11.12 .
実験値: C,	76.75; H, 7.71;	N,	11.17.
experimental value : C,	76.75 ; H, 7.71;	N,	11.17 .

【0250】

参考例 109

2-(フェニルメチル)-8-[[1-[(4-(4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル)フェニル)メチル]-4-ピペリジニル]オキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化 192】



参考例 28 で得た 2-(フェニルメチル)-8-[[1-[(4-シアノフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]オキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2塩酸塩を用いて、参考例 97と同様の操作を行うことにより、表題化合物を mp 131-133° C の無色結晶として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.65-2.00 (7H, m), 2.27 (2H, ddd, J = 11.5, 8.3, 3.2 Hz), 2.65-2.80 (2H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 3.10 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.53 (2H, s), 3.55 (2H, s), 3.60-4.00 (4H, br), 3.81 (2H, s), 4.21 (1H, tt, J = 7.6, 3.6 Hz), 6.50 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.67 (1H, dd, J = 8.4, 2.6

【0250】

Reference Example 109

2 - (phenylmethyl) - 8 - [[1 - [(4 - (4 and 5 -dihydro -1H-2-imidazolyl) phenyl) methyl] - 4 -bipyridinyl] oxy] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine

【Chemical Formula 192】

By doing operation of being similar to Reference Example 97 2 it acquires with Reference Example 28 - (phenylmethyl) - 8 - [[1 - [(4 -cyanophenyl) methyl] - 4 -bipyridinyl] oxy] - making use of 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine dihydrochloride, it acquired title compound as colorless crystal of mp 131-133* .

¹H nmr (CDCl₃); δ 1.65 - 2.00 (7 H, m), 2.27 (2 H, ddd, J = 11.5, 8.3, 3.2 Hz), 2.65 - 2.80 (2 H, m), 2.80 - 2.90 (2 H, m), 3.10 (2 H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.53 (2 H, s), 3.55 (2 H, s), 3.60 - 4.00 (4 H, br), 3.81 (2 H, s), 4.21 (1 H, tt, J = 7.6, 3.6 Hz), 6.50 (1 H, d, J = 2.6 Hz), 6.67 (1 H, dd, J = 8.4, 2.6 Hz), 7.03 (1 H, d, J = 8.4

Hz), 7.03 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.20-7.35 (5H, m), 7.37 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.73 (2H, d, J = 8.4 Hz).

Hz), 7.20 - 7.35 (5 H, m), 7.37 (2 H, d, J = 8.4 Hz), 7.73 (2 H, d, J = 8.4 Hz).

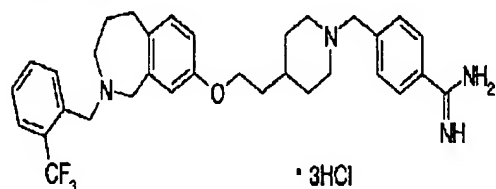
元素分析値	C32H38N4O として		
elemental analysis values	C32H38N4O doing		
計算値: C,	77.70; H, 7.74;	N,	11.33.
calculated value : C,	77.70 ; H, 7.74;	N,	11.33 .
実験値: C,	77.29; H, 7.66;	N,	11.33.
experimental value : C,	77.29 ; H, 7.66;	N,	11.33 .

【0251】

参考例 110

3-[[4-[2-[[2-[(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ]エチル]-1-ピペリジニル]メチル]-1-ベンゼンカルボキシイミダミド 3 塩酸塩

【化 193】



参考例 35 で得た 8-[2-[1-[(4-シアノフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2-[[2-[(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例 97 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.20-1.80 (9H, m), 1.85-2.05 (2H, m), 2.75-2.90 (4H, m), 3.05 (2H, t-like, J = 5.4 Hz), 3.50 (2H, s), 3.73 (2H, s), 3.77 (2H, s), 3.91 (2H, t, J = 6.2 Hz), 4.00-4.70 (3H, br.), 6.48 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.66 (1H, dd, J = 8.2, 2.6 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.25-7.65 (7H, m), 7.81 (1H, d, J = 7.6 Hz).

【0252】

参考例 111

8-[2-[1-[[4-(4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル)フェニル]メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2-[[2-[(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-2,3,4,5-テトラ

【0251】

Reference Example 110

3 - [[4 - [2 - [[2 - (trifluoromethyl) phenyl] methyl] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine -8-yl] oxy] ethyl] - 1 -bipyridinyl] methyl] - 1 -benzene carboxy imidamide 3acetate

【Chemical Formula 193】

By doing operation of being similar to Reference Example 97 it acquires with Reference Example 35 - [2 - [1 - [(4 -cyanophenyl) methyl] - 4 -bipyridinyl] ethoxy] - 2 - [[2 - (trifluoromethyl) phenyl] methyl] - making use of 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine , itacquired title compound as colorless amorphous condition powder .

¹H nmr (CDCl₃) δ 1.20 - 1.80 (9 H, m), 1.85 - 2.05 (2 H, m), 2.75 - 2.90 (4 H, m), 3.05 (2 H, t-like, J = 5.4 Hz), 3.50 (2 H, s), 3.73 (2 H, s), 3.77 (2 H, s), 3.91 (2 H, t, J = 6.2 Hz), 4.00 - 4.70 (3 H, br.), 6.48 (1 H, d, J = 2.6 Hz), 6.66 (1 H, dd, J = 8.2, 2.6 Hz), 7.04 (1 H, d, J = 8.2 Hz), 7.25 - 7.65 (7 H, m), 7.81 (1 H, d, J = 7.6 Hz).

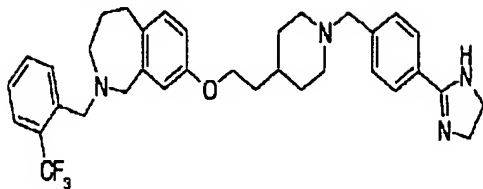
【0252】

Reference Example 111

8 - [2 - [1 - [[4 - (4 and 5 -dihydro -1H-2- imidazolyl) phenyl] methyl] - 4 -bipyridinyl] ethoxy] - 2 - [[2 - (trifluoromethyl) phenyl] methyl] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro

ヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化 194】



参考例 35 で得た 8-[2-[1-[(4-シアノフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2-[[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例 97 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を mp 114-117° C の無色結晶として得た。

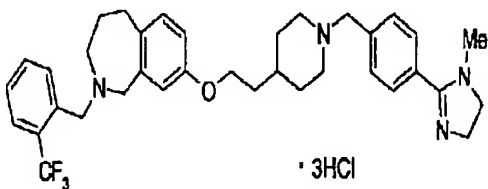
¹H NMR (CDCl₃) δ 1.20-1.80 (10H, m), 1.85-2.05 (2H, m), 2.75-2.90 (4H, m), 3.03 (2H, t-like, J = 5.4 Hz), 3.50 (2H, s), 3.73 (2H, s), 3.77 (6H, s), 3.91 (2H, t, J = 6.2 Hz), 6.48 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.66 (1H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.25-7.40 (4H, m), 7.50 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.61 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.72 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.81 (1H, d, J = 7.6 Hz).

【0253】

参考例 112

8-[2-[1-[[4-(1-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル)フェニル]メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2-[[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 3 塩酸塩

【化 195】



参考例 35 で得た 8-[2-[1-[(4-シアノフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2-[[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例 97 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を mp 114-117° C の無色結晶として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.20-2.00 (9H, m), 2.20-2.55 (2H, m), 2.80-2.95 (4H, m), 3.06 (2H, t-like, J = 5.4 Hz), 3.45-3.65 (5H, m), 3.74 (2H, s), 3.77

-1H-2- benz azepine

[Chemical Formula 194]

By doing operation of being similar to Reference Example 97 8 it acquires with Reference Example 35 - [2 - [1 - [(4 -cyanophenyl) methyl] - 4 -bipyridinyl] ethoxy] - 2 - [[2 - (trifluoromethyl) phenyl] methyl] - making use of 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine , itacquired title compound as colorless crystal of mp 114-117* .

¹H nmr (CDCl₃); de 1.20 - 1.80 (10 H, m), 1.85 - 2.05 (2 H, m), 2.75 - 2.90 (4 H, m), 3.03 (2 H, t-like, J = 5.4 Hz), 3.50 (2 H, s), 3.73 (2 H, s), 3.77 (6 H, s), 3.91 (2 H, t, J = 6.2 Hz), 6.48 (1 H, d, J = 2.6 Hz), 6.66 (1 H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 7.04 (1 H, d, J = 8.0 Hz), 7.25 - 7.40 (4 H, m), 7.50 (1 H, t, J = 7.2 Hz), 7.61 (1 H, d, J = 7.6 Hz), 7.72 (1 H, d, J = 8.0 Hz), 7.81 (1 H, d, J = 7.6 Hz) .

[0253]

Reference Example 112

8 - [2 - [1 - [[4 - (1 -methyl -4, 5-dihydro -1H-2- imidazolyl) phenyl] methyl] - 4 -bipyridinyl] ethoxy] - 2 - [[2 - (trifluoromethyl) phenyl] methyl] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine 3acetate

[Chemical Formula 195]

By doing operation of being similar to Reference Example 97 8 it acquires with Reference Example 35 - [2 - [1 - [(4 -cyanophenyl) methyl] - 4 -bipyridinyl] ethoxy] - 2 - [[2 - (trifluoromethyl) phenyl] methyl] - making use of 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine , itacquired title compound as colorless crystal of mp 114-117* .

¹H nmr (CDCl₃); de 1.20 - 2.00 (9 H, m), 2.20 - 2.55 (2 H, m), 2.80 - 2.95 (4 H, m), 3.06 (2 H, t-like, J = 5.4 Hz), 3.45 - 3.65 (5 H, m), 3.74 (2 H, s), 3.77

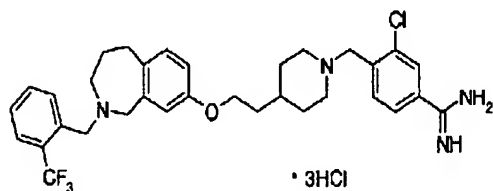
(2H, s), 3.80-4.00 (4H, m), 4.34 (2H, t, J = 7.0 Hz), 6.48 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.66 (1H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.25-7.55 (6H, m), 7.61 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.81 (1H, d, J = 7.6 Hz).

【0254】

参考例 113

3-クロロ-4-[[4-[2-[[2-[[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ]エチル]-1-ピペリジニル]メチル]-1-ベンゼンカルボキシイミダミド 3 塩酸塩

【化 196】



参考例 36 で得た 8-[2-[1-[(2-クロロ-4-シアノフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2-[[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例 97 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.20-1.90 (9H, m), 2.00-2.20 (2H, m), 2.75-2.95 (4H, m), 3.06 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.60 (2H, s), 3.74 (2H, s), 3.77 (2H, s), 3.93 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.80-4.80 (3H, br.), 6.49 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.67 (1H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 7.05 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.32 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.40-7.65 (5H, m), 7.81 (1H, d, J = 7.6 Hz).

【0255】

参考例 114

8-[2-[1-[[2-クロロ-4-(4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル)フェニル]メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2-[[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 3 塩酸塩

【化 197】

H, s), 3.80 - 4.00 (4 H, m), 4.34 (2 H, t, J = 7.0 Hz), 6.48 (1 H, d, J = 2.6 Hz), 6.66 (1 H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 7.04 (1 H, d, J = 8.0 Hz), 7.25 - 7.55 (6 H, m), 7.61 (1 H, d, J = 7.6 Hz), 7.81 (1 H, d, J = 7.6 Hz).

【0254】

Reference Example 113

3-chloro *4- [[4 - [2 - [[2 - [[2 - (trifluoromethyl) phenyl] methyl] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine -8-yl] oxy] ethyl] - 1 -bipyridinyl] methyl] - 1 -benzene carboxy imidamide 3acetate

【Chemical Formula 196】

By doing operation of being similar to Reference Example 97 8 it acquires with Reference Example 36 - [2 - [1 - [(2-chloro *4- cyanophenyl) methyl] - 4-bipyridinyl] ethoxy] - 2 - [[2 - (trifluoromethyl) phenyl] methyl] - making use of 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine, it acquired title compound as colorless amorphous condition powder.

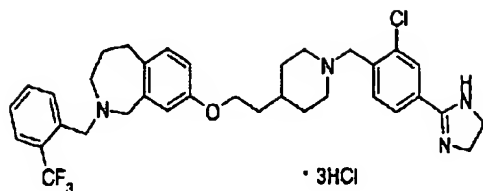
¹H nmr (CDCl₃) δ 1.20 - 1.90 (9 H, m), 2.00 - 2.20 (2 H, m), 2.75 - 2.95 (4 H, m), 3.06 (2 H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.60 (2 H, s), 3.74 (2 H, s), 3.77 (2 H, s), 3.93 (2 H, t, J = 6.4 Hz), 3.80 - 4.80 (3 H, br.), 6.49 (1 H, d, J = 2.6 Hz), 6.67 (1 H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 7.05 (1 H, d, J = 8.0 Hz), 7.32 (1 H, t, J = 7.6 Hz), 7.40 - 7.65 (5 H, m), 7.81 (1 H, d, J = 7.6 Hz).

【0255】

Reference Example 114

8 - [2 - [1 - [[2-chloro *4- (4 and 5 -dihydro -1H-2- imidazolyl) phenyl] methyl] - 4-bipyridinyl] ethoxy] - 2 - [[2 - (trifluoromethyl) phenyl] methyl] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine 3acetate

【Chemical Formula 197】



参考例 36 で得た 8-[2-[1-[(2-クロロ-4-シアノフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2-[[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを、参考例 97 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を mp 209-211° C の無色結晶として得た。

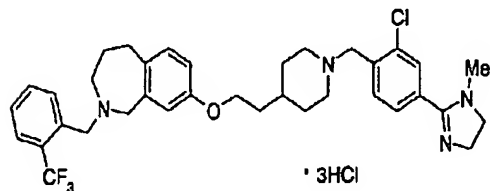
¹H NMR (CDCl₃) δ 1.20-1.95 (9H, m), 2.00-2.20 (2H, m), 2.70-3.40 (1H, br.), 2.80-2.95 (4H, m), 3.06 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.60 (2H, s), 3.74 (2H, s), 3.78 (6H, s), 3.92 (2H, t, J = 6.4 Hz), 6.49 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.67 (1H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.32 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.40-7.70 (4H, m), 7.76 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.81 (1H, d, J = 7.6 Hz).

[0256]

参考例 115

8-[2-[1-[(2-クロロ-4-(1-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル)フェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2-[[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 3 塩酸塩

[化 198]



参考例 36 で得た 8-[2-[1-[(2-クロロ-4-シアノフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2-[[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを、参考例 97 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.20-1.95 (9H, m), 2.00-2.20 (2H, m), 2.79 (3H, s), 2.80-2.95 (4H, m), 3.06 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.44 (2H, t, J = 9.6 Hz), 3.60 (2H, s), 3.74 (2H, s), 3.77 (2H, s), 3.86 (2H, t, J = 9.6 Hz), 3.93 (2H, t, J = 6.4 Hz), 6.49 (1H,

By doing operation of being similar to Reference Example 97 8 it acquires with Reference Example 36 - [2 - [1 - [(2 -chloro *4- cyanophenyl) methyl] - 4 -bipyridinyl] ethoxy] - 2 - [[2 - (trifluoromethyl) phenyl] methyl] - making use of 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine , itacquired title compound as colorless crystal of mp 209-211* .

¹H nmr (CDCl₃) δ 1.20 - 1.95 (9 H, m), 2.00 - 2.20 (2 H, m), 2.70 - 3.40 (1 H, br.), 2.80 -2.95 (4 H, m), 3.06 (2 H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.60 (2 H, s), 3.74 (2 H, s), 3.78 (6 H, s), 3.92 (2 H, t, J = 6.4 Hz), 6.49 (1 H, d, J = 2.6 Hz), 6.67 (1 H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 7.04 (1 H, d, J = 8.0 Hz), 7.32 (1 H, t, J = 7.6 Hz), 7.40 - 7.70 (4 H, m), 7.76 (1 H, d, J = 1.6 Hz), 7.81 (1 H, d, J = 7.6 Hz).

[0256]

Reference Example 115

8 - [2 - [1 - [[2 -chloro *4- (1 -methyl -4, 5-dihydro -1H-2- imidazolyl) phenyl] methyl] - 4 -bipyridinyl] ethoxy] - 2 - [[2 - (trifluoromethyl) phenyl] methyl] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine 3acetate

[Chemical Formula 198]

By doing operation of being similar to Reference Example 97 8 it acquires with Reference Example 36 - [2 - [1 - [(2 -chloro *4- cyanophenyl) methyl] - 4 -bipyridinyl] ethoxy] - 2 - [[2 - (trifluoromethyl) phenyl] methyl] - making use of 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine , itacquired title compound as colorless amorphous condition powder .

¹H nmr (CDCl₃) δ 1.20 - 1.95 (9 H, m), 2.00 - 2.20 (2 H, m), 2.79 (3 H, s), 2.80 - 2.95 (4 H, m), 3.06 (2 H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.44 (2 H, t, J = 9.6 Hz), 3.60 (2 H, s), 3.74 (2 H, s), 3.77 (2 H, s), 3.86 (2 H, t, J = 9.6 Hz), 3.93 (2 H, t, J = 6.4 Hz), 6.49 (1 H, d, J = 2.6 Hz),

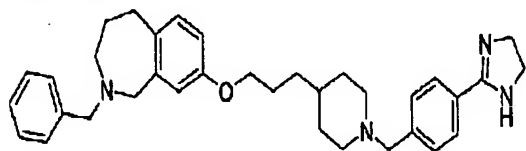
d, J = 2.6 Hz), 6.67 (1H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.25-7.65 (6H, m), 7.81 (1H, d, J = 7.6 Hz).

【0257】

参考例 116

8-[3-[1-[[4-(4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル)フェニル]メチル]-4-ピペリジニル]プロポキシ]-2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化 199】



参考例 38 の 8-[3-[1-[[4-(シアノフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]プロポキシ]-2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例 97 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を mp 131-134° C の無色結晶として得た。

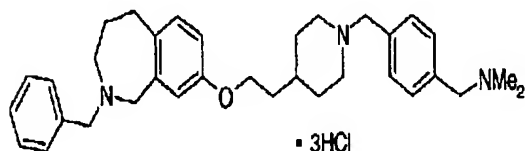
¹H NMR (CDCl₃) δ 1.20-1.45 (4H, m), 1.60-2.00 (9H, m), 2.80-2.90 (4H, m), 3.09 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.40-4.20 (4H, br.), 3.50 (2H, s), 3.53 (2H, s), 3.83 (2H, s), 3.86 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.60-4.90 (1H, br.), 6.50 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.66 (1H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 7.03 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.20-7.40 (7H, m), 7.72 (2H, d, J = 6.6 Hz).

【0258】

参考例 117

2-(フェニルメチル)-8-[2-[1-[[4-(N,N-ジメチルアミノメチル)フェニル]メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 3 塩酸塩

【化 200】



8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例 2、参考例 3 および参考例 4 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

6.67 (1 H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 7.04 (1 H, d, J = 8.0 Hz), 7.25 - 7.65 (6 H, m), 7.81 (1 H, d, J = 7.6 Hz).

【0257】

Reference Example 116

8 - [3 - [1 - [[4 - (4 and 5 -dihydro -1H-2- imidazolyl) phenyl] methyl] - 4 -bipyridinyl] propoxy] - 2 - (phenylmethyl) - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine

[Chemical Formula 199]

Reference Example 38 8 - [3 - [1 - [(4 -cyanophenyl) methyl] - 4 -bipyridinyl] propoxy] - 2 - (phenylmethyl) - making use of 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine , by doing operation of being similar to Reference Example 97, it acquired the title compound as colorless crystal of mp 131-134* .

¹H nmr (CDCl₃) δ 1.20 - 1.45 (4 H, m), 1.60 - 2.00 (9 H, m), 2.80 - 2.90 (4 H, m), 3.09 (2 H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.40 - 4.20 (4 H, br.), 3.50 (2 H, s), 3.53 (2 H, s), 3.83 (2 H, s), 3.86 (2 H, t, J = 6.6 Hz), 4.60 - 4.90 (1 H, br.), 6.50 (1 H, d, J = 2.6 Hz), 6.66 (1 H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 7.03 (1 H, d, J = 8.0 Hz), 7.20 - 7.40 (7 H, m), 7.72 (2 H, d, J = 6.6 Hz).

【0258】

Reference Example 117

2 - (phenylmethyl) - 8 - [2 - [1 - [[4 - (N, N- dimethylamino methyl) phenyl] methyl] - 4 -bipyridinyl] ethoxy] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine 3acetate

[Chemical Formula 200]

Making use of 8 -methoxy -2, 3, 4, 5-tetrahydro -1H-2- benz azepine , by sequential doing operation of being similar to Reference Example 2, Reference Example 3 and Reference Example 4, it acquired title compound as colorless amorphous powder

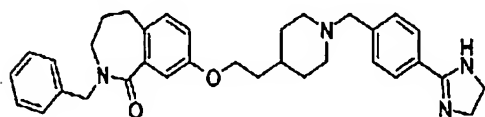
¹H NMR (CDCl₃, フリー塩基) δ 1.20-1.80 (9H, m), 1.85-2.05 (2H, m), 2.23(6H, s), 2.80-2.95 (4H, m), 3.10 (2H, t-like, J = 5.4 Hz), 3.40 (2H, s), 3.47 (2H, s), 3.53 (2H, s), 3.82 (2H, s), 3.92 (2H, t, J = 6.4 Hz), 6.50 (1H, d, J = 2.8 Hz), 6.66 (1H, dd, J = 8.2, 2.8 Hz), 7.03 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.20-7.35 (9H, m).

【0259】

実施例 1

8-[2-[1-[[4-(4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル)フェニル]メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピン-1-オン

【化 201】



参考例 22 で得た 8-[2-[1-[[4-(シアノフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピン-1-オンを用いて、参考例 97 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を mp 86-89° C の無色結晶として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.20-1.85 (9H, m), 1.85-2.05 (2H, m), 2.00-2.80 (1H, br), 2.66 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.75-2.90 (2H, m), 3.17 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.51 (2H, s), 3.78 (4H, s), 4.02 (2H, t, J = 6.4 Hz), 4.78 (2H, s), 6.88 (1H, dd, J = 8.4, 2.8 Hz), 7.00 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.20-7.40 (8H, m), 7.72 (2H, d, J = 8.2 Hz).

元素分析値 elemental analysis values

C₃₄H₄₀N₄O₂・0.5H₂O と
して

C₃₄H₄₀N₄O₂・0.5H₂O と
doing

計算値: C, 74.83; H, 7.57; N, 10.27.

実験値: C, 74.87; H, 7.77; N, 10.44.

【0260】

実施例 2

4-[[4-[2-[1-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-7-イル]オキシ]エチル]-1-ピペリジニル]メチル]-1-ベンゼンカルボキシイミダミド 3 塩酸塩

【化 202】

condition powder .

¹H nmr (CDCl₃, free base);de 1.20 - 1.80 (9 H, m), 1.85 - 2.05 (2 H, m), 2.23 (6 H, s), 2.80 - 2.95 (4 H, m), 3.10 (2 H, t-like, J = 5.4 Hz), 3.40 (2 H, s), 3.47 (2 H, s), 3.53 (2 H, s), 3.82 (2 H, s), 3.92 (2 H, t, J = 6.4 Hz), 6.50 (1 H, d, J = 2.8 Hz), 6.66(1 H, dd, J = 8.2, 2.8 Hz), 7.03 (1 H, d, J = 8.2 Hz), 7.20 - 7.35 (9 H, m).

【0259】

Working Example 1

8 - [2 - [1 - [[4 - (4 and 5 -dihydro -1H-2- imidazolyl) phenyl] methyl] - 4 -bipyridinyl] ethoxy] - 2 - (phenylmethyl) - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -2- benz azepine -1- on

[Chemical Formula 201]

By doing operation of being similar to Reference Example 97 8 it acquireswith Reference Example 22 - [2 - [1 - [(4 -cyanophenyl) methyl] - 4 -bipyridinyl] ethoxy] - 2 - (phenylmethyl) - making use of 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -2- benz azepine -1- on , itacquired title compound as colorless crystal of mp 86-89* .

¹H nmr (CDCl₃);de 1.20 - 1.85 (9 H, m), 1.85 - 2.05 (2 H, m), 2.00 - 2.80 (1 H, br), 2.66 (2 H, t, J = 7.0 Hz), 2.75 - 2.90 (2 H, m), 3.17 (2 H, t, J = 6.4 Hz), 3.51 (2 H, s), 3.78 (4 H, s), 4.02 (2 H, t, J = 6.4 Hz), 4.78 (2 H, s), 6.88 (1 H, dd, J = 8.4, 2.8 Hz), 7.00 (1 H, d, J = 8.4 Hz), 7.20 - 7.40 (8 H, m), 7.72 (2 H, d, J = 8.2 Hz).

calculated value : C, 74.83; H, 7.57; N, 10.27.

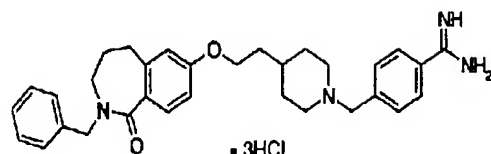
experimental value : C, 74.87; H, 7.77; N, 10.44.

【0260】

Working Example 2

4 - [[4 - [2 - [[1 -oxo -2- (phenylmethyl) - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine -7-yl] oxy] ethyl] - 1 -bipyridinyl] methyl] - 1 -benzene carboxy imidamide 3acetate

[Chemical Formula 202]



参考例 31 で得た 7-[2-[1-[(4-シアノフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピン-1-オンを用いて、参考例 97 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

¹H NMR (CDCl₃, フリー塩基) δ 1.20-1.85 (11H, m), 1.90-2.05 (2H, m), 2.69(2H, t, J = 7.0 Hz), 2.75-2.95 (2H, m), 3.18 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.50(2H, s), 4.02 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.77 (2H, s), 5.00-5.40 (3H, br), 6.63 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.82 (1H, dd, J = 8.4, 2.6 Hz), 7.20-7.45 (7H, m), 7.55 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.68 (1H, d, J = 8.4 Hz).

By doing operation of being similar to Reference Example 97 7 it acquires with Reference Example 31 - [2 - [1 - [(4 -cyanophenyl) methyl] - 4 -bipyridinyl] ethoxy] - 2 - (phenylmethyl) - making use of 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -2-benz azepine -1- on, itacquired title compound as colorless amorphous condition powder.

¹H nmr (CDCl₃, free base) δ 1.20 - 1.85 (11 H, m), 1.90 - 2.05 (2 H, m), 2.69 (2 H, t, J = 7.0 Hz), 2.75 - 2.95 (2 H, m), 3.18 (2 H, t, J = 6.6 Hz), 3.50 (2 H, s), 4.02 (2 H, t, J = 6.6 Hz), 4.77 (2 H, s), 5.00 - 5.40 (3 H, br), 6.63 (1 H, d, J = 2.6 Hz), 6.82 (1 H, dd, J = 8.4, 2.6 Hz), 7.20 - 7.45 (7 H, m), 7.55 (2 H, d, J = 8.0 Hz), 7.68 (1 H, d, J = 8.4 Hz).

元素分析値	C ₃₂ H ₄₀ N ₄ O ₂ ·3HCl·1.5H ₂ O		として	
elemental analysis values	C ₃₂ H ₄₀ N ₄ O ₂ ·3HCl·1.5H ₂ O		With doing	
計算値: C,	62.94; H,	7.10; N, 9.18.		
calculated value : C,	62.94 ; H,	7.10 ; N, 9.18.		
実験値: C,	63.27; H,	7.20; N, 9.21.		
experimental value : C,	63.27 ; H,	7.20 ; N, 9.21.		

【0261】

【0261】

実施例 3

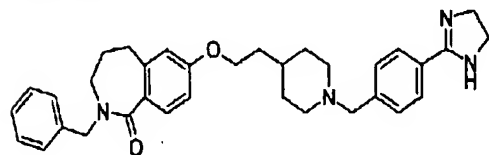
Working Example 3

7-[2-[1-[[4-(4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル)フェニル]メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2-[[4-フルオロフェニル]メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピン-1-オン

7 - [2 - [1 - [[4 - (4 and 5 -dihydro -1H-2- imidazolyl) phenyl] methyl] - 4 -bipyridinyl] ethoxy] - 2 - [(4 -fluorophenyl) methyl] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -2- benz azepine -1- on

【化 203】

【Chemical Formula 203】



参考例 31 で得た 7-[2-[1-[(4-シアノフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピン-1-オンを用いて、参考例 97 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

By doing operation of being similar to Reference Example 97 7 it acquires with Reference Example 31 - [2 - [1 - [(4 -cyanophenyl) methyl] - 4 -bipyridinyl] ethoxy] - 2 - (phenylmethyl) - making use of 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -2-

より、表題化合物を mp 135-136° C の無色結晶として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.20-1.85 (10H, m), 1.90-2.05 (2H, m), 2.69 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.75-2.95 (2H, m), 3.18 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.51 (2H, s), 3.60-4.00 (4H, br), 4.01 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.77 (2H, s), 6.62 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.82 (1H, dd, J = 8.4, 2.6 Hz), 7.20-7.40 (7H, m), 7.67 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.72 (2H, d, J = 8.4 Hz).

benz azepine -1- on , itacquired title compound as colorless crystal of mp 135-136* .

¹H nmr (CDCl₃); de 1.20 - 1.85 (10 H, m), 1.90 - 2.05 (2 H, m), 2.69 (2 H, t, J = 7.0 Hz), 2.75 - 2.95 (2 H, m), 3.18 (2 H, t, J = 6.6 Hz), 3.51 (2 H, s), 3.60 - 4.00 (4 H, br), 4.01 (2 H, t, J = 6.6 Hz), 4.77 (2 H, s), 6.62 (1 H, d, J = 2.6 Hz), 6.82 (1 H, dd, J = 8.4, 2.6 Hz), 7.20 - 7.40 (7 H, m), 7.67 (1 H, d, J = 8.4 Hz), 7.72 (2 H, d, J = 8.4 Hz).

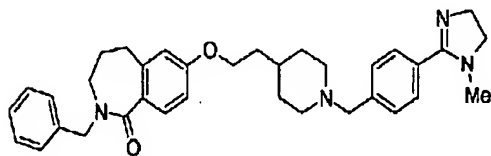
元素分析値	C ₃₄ H ₄₀ N ₄ O ₂ •0.5H ₂ O として	
elemental analysis values	C ₃₄ H ₄₀ N ₄ O ₂ •0.5H ₂ O doing	
計算値: C,	74.83; H,	7.57; N, 10.27.
calculated value : C,	74.83 ; H,	7.57 ; N, 10.27.
実験値: C,	75.35; H,	7.59; N, 10.27.
experimental value : C,	75.35 ; H,	7.59 ; N, 10.27.

【0262】

実施例 4

7-[2-[1-[[4-(1-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル)フェニル]メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2-[[4-(フルオロフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピン-1-オン

【化 204】



参考例 31 で得た 7-[2-[1-[[4-(シアノフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピン-1-オンを用いて、参考例 97 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を mp 139-141° C の無色結晶として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.20-1.85 (9H, m), 1.85-2.05 (2H, m), 2.69 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.75-2.95 (2H, m), 2.80 (3H, s), 3.19 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.35-3.55 (4H, m), 3.86 (2H, t, J = 9.6 Hz), 4.01 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.77 (2H, s), 6.63 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.82 (1H, dd, J = 8.6, 2.2 Hz), 7.20-7.40 (7H, m), 7.50 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.4 Hz).

[0262]

Working Example 4

7 - [2 - [1 - [[4 - (1 - methyl - 4, 5 - dihydro - 1H - 2 - imidazolyl) phenyl] methyl] - 4 - bipyridinyl] ethoxy] - 2 - [(4 - fluorophenyl) methyl] - 2, 3, 4 and 5 - tetrahydro - 2 - benz azepine - 1 - on

[Chemical Formula 204]

By doing operation of being similar to Reference Example 97 7 it acquires with Reference Example 31 - [2 - [1 - [(4 - cyanophenyl) methyl] - 4 - bipyridinyl] ethoxy] - 2 - (phenylmethyl) - making use of 2, 3, 4 and 5 - tetrahydro - 2 - benz azepine - 1 - on , itacquired title compound as colorless crystal of mp 139-141* .

¹H nmr (CDCl₃); de 1.20 - 1.85 (9 H, m), 1.85 - 2.05 (2 H, m), 2.69 (2 H, t, J = 7.0 Hz), 2.75 - 2.95 (2 H, m), 2.80 (3 H, s), 3.19 (2 H, t, J = 6.6 Hz), 3.35 - 3.55 (4 H, m), 3.86 (2 H, t, J = 9.6 Hz), 4.01 (2 H, t, J = 6.6 Hz), 4.77 (2 H, s), 6.63 (1 H, d, J = 2.2 Hz), 6.82 (1 H, dd, J = 8.6, 2.2 Hz), 7.20 - 7.40 (7 H, m), 7.50 (2 H, d, J = 8.0 Hz), 7.68 (1 H, d, J = 8.4 Hz).

7.68 (1H, d, J = 8.4 Hz).

元素分析値	C ₃₅ H ₄₂ N ₄ O ₂ ・0.5H ₂ O として	
elemental analysis values	C ₃₅ H ₄₂ N ₄ O ₂ ・0.5H ₂ O doing	
計算値: C,	75.10; H,	7.74; N, 10.01.
calculated value : C,	75.10 ; H,	7.74 ; N, 10.01.
実験値: C,	75.36; H,	7.70; N, 9.76.
experimental value : C,	75.36 ; H,	7.70 ; N, 9.76.

【0263】

[0263]

製剤例1		
Formulation Example 1		
(1)参考例1の1)で得られた化合物		50mg
(1) Reference Example 1 1) with compound which is acquired		50 mg
(2)ラクトース		34mg
(2) lactose		34 mg
(3)トウモロコシ澱粉		10. 6mg
(3) corn starch		10.6 mg
(4)トウモロコシ澱粉(のり状)		5mg
(4) corn starch (seaweed sheet)		5 mg
(5)ステアリン酸マグネシウム		0. 4mg
(5) magnesium stearate		0.4 Mg
(6)カルボキシメチルセルロースカルシウム		20mg
(6) calcium carboxymethyl cellulose		20 mg
計		20mg
Meter		20 mg

常法に従い上記(1)~(6)を混合し、錠剤機を用いて打錠することにより、錠剤が得られる。

Description above (1) - (6) is mixed in accordance with conventional method ,tablets is acquired by pill-making doing

て打錠することにより、錠剤が得られる。

making use of tablet machine .

製剤例2			
Formulation Example 2			
(1)参考例99で得られた化合物			50mg
compound which is acquired with (1) Reference Example 99			50 mg
(2)ラクトース			34mg
(2) lactose			34 mg
(3)トウモロコシ澱粉			10. 6mg
(3) corn starch			10.6 mg
(4)トウモロコシ澱粉(のり状)			5mg
(4) corn starch (seaweed sheet)			5 mg
(5)ステアリン酸マグネシウム			0. 4mg
(5) magnesium stearate			0.4 Mg
(6)カルボキシメチルセルロースカルシウム			20mg
(6) calcium carboxymethyl cellulose			20 mg
計			20mg
Meter			20 mg

常法に従い上記(1)~(6)を混合し、錠剤機を用いて打錠することにより、錠剤が得られる。

Description above (1) - (6) is mixed in accordance with conventional method ,tablets is acquired by pill-making doing making use of tablet machine .

製剤例3			
Formulation Example 3			
(1)実施例1で得られた化合物			50mg
compound which is acquired with (1) Working Example 1			50 mg
(2)ラクトース			34mg
(2) lactose			34 mg

(3) トウモロコシ澱粉		10. 6mg
(3) corn starch		10.6 mg
(4) トウモロコシ澱粉(のり状)		5mg
(4) corn starch (seaweed sheet)		5 mg
(5) ステアリン酸マグネシウム		0. 4mg
(5) magnesium stearate		0.4 Mg
(6) カルボキシメチルセルロースカルシウム		20mg
(6) calcium carboxymethyl cellulose		20 mg
計		20mg
Meter		20 mg

常法に従い上記(1)~(6)を混合し、錠剤機を用いて打錠することにより、錠剤が得られる。

Description above (1) - (6) is mixed in accordance with conventional method ,tablets is acquired by pill-making doing making use of tablet machine .

【0264】

参考例 1-1 ラット脳由来 cDNA を用いた PCR 法によるラット SLC-1 受容体 cDNA の増幅

ラット脳由来 poly (A) ⁺RNA(クローンテック社)を鋳型とし、ランダムプライマーを用いて逆転写反応を行なった。

逆転写反応は、タカラ RNA PCR ver. 2 キットの試薬を使用した。

次にこの逆転写生成物を鋳型として用い、配列番号:1 および 2 の合成 DNA プライマーを用いて PCR 法による増幅を行なった。

合成 DNA プライマーは受容体蛋白に翻訳される領域の遺伝子が増幅されるように構築したが、その際に遺伝子の 5'側に制限酵素 Sal I の認識する塩基配列が付加され、また 3'側に制限酵素 Spe I の認識する塩基配列が付加されるように、5'側および 3'側にそれぞれの制限酵素の認識配列を付加した。

反応液の組成は、cDNA 鋳型 5 μ l、合成 DNA プライマー各 0.4 μ M、0.25 mM dNTPs、pfu (ストラタジーン社) DNA ポリメラーゼ 0.5 μ l および酵素に付属のパッファーで、総反応量は 50 μ l とした。

[0264]

With PCR method which uses Reference Example 1- 1 rat brain derived cDNA amplifying of rat SLC-1 receptor cDNA

It designated rat brain derivative poly (A) ⁺RNA (Clontech corporation) as template , itreacted reverse transcription making use of random primer .

As for reverse transcription reaction, reagent of [takara] RNA PCR ver. 2kit was used.

Next it used this reverse transcription product as template , it did amplifying with PCR method making use of synthetic DNA primer of Sequence Number :1 and 2 .

In order gene of region which translation is done amplifying to be done in receptor protein , it constructed synthetic DNA primer , but in order for the nucleotide sequence to which nucleotide sequence which at that occasion restriction enzyme Sal I isrecognized in 5 ' side of gene is added, in addition restriction enzyme Spe I recognizes in 3 ' side to be added, recognition sequence of respective restriction enzyme was added to 5 ' side and 3 ' side .

As for composition of reaction mixture , with cDNA template 5 ; μ l , synthetic DNA primer each 0.4; μ M , 0.25 mM dNTPs , pfu (Stratagene corporation) DNA polymerase 0.5 ; μ l and buffer which belongs to enzyme , theentire reacted amount made 50; μ l .

増幅のためのサイクルはサーマルサイクラー(パーキンエルマー社)を用い、94 deg C・60 秒の加熱の後、94 deg C・60 秒、60 deg C・30 秒、72 deg C・150 秒のサイクルを 35 回繰り返し、最後に 72 deg C で 10 分間反応させた。

増幅産物の確認は、0.8%アガロースゲル電気泳動の後、エチジウムブロマイド染色によって行なった。

[0265]

参考例 1-2 PCR 産物のプラスミドベクターへのサブクローニングおよび挿入 cDNA 部分の塩基配列の解読による増幅 cDNA 配列の確認

参考例 1-1 で行なった PCR 後の反応産物は 0.8 % の低融点アガロースゲルを用いて分離し、バンドの部分のカミソリで切り出した後、細片化、フェノール抽出、フェノール・クロロホルム抽出、エタノール沈殿を行なって DNA を回収した。

PCR-ScriptTM Amp SK(+)クローニングキット(ストラタジーン社)の処方に従い、回収した DNA をプラスミドベクター pCR-Script Amp SK(+)へサブクローニングした。

これをエシェリヒア コリ(Escherichia coli)XL-1 Blue(ストラタジーン)に導入して形質転換した後、cDNA 挿入断片を持つクローンをアンピシリンおよび X-gal を含む LB 寒天培地中で選択し、白色を呈するクローンのみを滅菌したつま楊枝を用いて分離し、形質転換体 E. coli XL-1 Blue/ラット SLC-1 を得た。

個々のクローンをアンピシリンを含む LB 培地で一晩培養し、QIA prep8 miniprep(キアゲン社)を用いてプラスミド DNA を調製した。

調製した DNA の一部を用いて制限酵素 Sal I および Spe I による切断を行ない、挿入されている受容体 cDNA 断片の大きさを確認した。

塩基配列の決定のための反応は DyeDeoxy Terminator Cycle Sequence Kit(パーキンエルマー社)を用いて行ない、蛍光式自動シーケンサーを用いて解読した。

得られた 3 クローンの配列を解析し全ての配列が報告されているラット SLC-1 タンパク質(配列番号:3)をコードする cDNA 配列(Lakaye, B. et al. Biochim. Biophys. Acta, Vol. 1401, pp. 216-220 (1998), accession No. AF08650)の 5'側に Sal I 認識配列が付加し、3'側に Spe I 認識配列が付加した遺伝子配列と一致することを確認した(配列番号:4)。

cycle for amplifying after heating 94 deg C*60second , cycle of 94 deg C*60second , 60 deg C*30second , 72 deg C*150second 35 repetition, 10 min reacted lastly with 72 deg C making use of the thermocycler (Perkin Elmer).

You verified amplification product , 0.8% agarose gel electrophoresis later, with ethidium bromide staining .

[0265]

With subcloning to plasmid vector of Reference Example 1- 2 PCR product and reading of nucleotide sequence of insertion cDNA portion verification of amplifying cDNA sequence

It separated reaction product after PCR which was done with Reference Example 1- 1 making use of 0.8% low melting point agarose gel , after cutting portion of dope with razor blade , doing flaking , phenol extraction , phenol-chloroform extraction , ethanol precipitation , DNA it recovered.

In accordance with formulation of PCR

-ScriptTM Amp SK (+) cloning kit (Stratagene corporation), DNA whichrecovers subcloning was done to plasmid vector pCR-Script Amp SK (⁺).

Introducing this into Escherichia coli (Escherichia coli) XL-1 Blue (Stratagene) , transformation after doing, itselected clone which has cDNA inserted fragment in LBagar culture medium which includes the ampicillin and X-gal it separated sterilization it does only clone which displays white * making use of Yang branch, acquired transformed host E. coli XL-1 Blue/rat SLC-1.

Individual clone overnight culture was done with LBculture medium which includes ampicillin , plasmid DNA was manufactured making use of QIA prep8 miniprep ([kiagen] corporation).

It verified size of receptor cDNA fragment which it cut off with restriction enzyme Sal I and Spe I making use of portion of DNA which it manufactures inserted.

reading it did making use of fluorescence type automatic sequencer it reacted fordeciding nucleotide sequence , making use of DyeDeoxy Terminator Cycle Sequence Kit (Perkin Elmer).

Arrangement of 3 clone which it acquires is analyzed and Sal I recognition sequence adds rat SLC-1 protein (Sequence Number :3) where all arrangement is reported to 5 ' side of cDNA sequence (Lakaye, B. et al. Biochimica et Biophysica Acta (0005 - 2728, BBBMBS), Vol. 1401, pp. 216-220 (1998), accession No. AF08650) which code is done, you verified that it agrees with gene sequence which Spe I recognition sequence adds to 3 ' side (Sequence

番号:4)。

[0266]

参考例 1-3 ラット SLC-1 発現 CHO 細胞の作製

参考例 1-2 で配列が確認されたラット脳由来の SLC-1 の全長アミノ酸配列をコードし、5'側に Sal I 認識配列が付加し、また 3'側に Spe I 認識配列を付加した遺伝子が導入されたプラスミドによって形質転換された E. coli のクローンより Plasmid Midi Kit(キアゲン社)を用いてプラスミドを調製し、制限酵素 Sal I および Spe I で切断してインサート部分を切り出した。

インサート DNA は電気泳動後、アガロースゲルからカミソリで切り出し、次に細片化、フェノール抽出、フェノール・クロロホルム抽出、エタノール沈殿を行なって回収した。

このインサート DNA を Sal I および Spe I で切断した動物細胞発現用ベクタープラスミド pAKKO-111H(Hinuma, S. et al. Biochim. Biophys. Acta, Vol. 1219, pp. 251-259 (1994)記載の pAKKO1.11H と同一のベクタープラスミド)に加え、T4 ライゲース(宝酒造)を用いてライゲーションを行ない、蛋白発現用プラスミド pAKKO- SLC-1 を構築した。

pAKKO- SLC-1 で形質転換した E. coli DH5(トーマーヨーボー)を培養後、PlasmidMidi Kit(キアゲン社)を用いて pAKKO- SLC-1 のプラスミド DNA を調製した。

これを CellPfect Transfection Kit(アマシャムファルマシアバイオテク社)を用い添付のプロトコルに従って CHO dhfr 細胞に導入した。

10 μ g の DNA をリン酸カルシウムとの共沈懸濁液とし、24 時間前に 5×10^5 または 1×10^6 個の CHO dhfr 細胞を播種した 10 cm シャーレに添加した。

10%ウシ胎児血清を含む MEM α 培地で 1 日間培養した後、継代し、選択培地である 10%透析ウシ胎児血清を含む核酸不含 MEM α 培地で培養した。

選択培地中で増殖してくる SLC-1 発現 CHO 細胞である形質転換細胞のコロニー 56 クローンを選択した。

[0267]

参考例 1-4 全長ラット SLC-1 レセプター蛋白質 mRNA の発現量の高い CHO/ SLC-1 細胞株の

Number :4)。

[0266]

Production of Reference Example 1- 3 rat SLC-1 revelation CHOcell

total length amino acid sequence of SLC-1 of rat brain derivation where arrangement was verified with Reference Example 1- 2 code is done, it manufactured plasmid with plasmid where gene which Sal I recognition sequence adds to 5 ' side , in addition adds Spe I recognition sequence to 3 ' side is introduced making use of the Plasmid Midi Kit ([kiagen] corporation) from clone of E. coli which transformation is done cut off with restriction enzyme Sal I and Spe I cut insert portion .

After electrophoresis , from agarose gel it cut insert DNA with razor blade , next did flaking , phenol extraction , phenol-chloroform extraction , ethanol precipitation and recovered.

ligation was done this insert DNA in addition to vector plasmid pAKKO-111H (Hinuma, S. et al. Biochimica et Biophysica Acta (0005 - 2728, BBBMBS), same vector plasmid as pAKKO1.11H which is stated in Vol. 1219, pp. 251-259 (1994)) for animal cell expression which is cut off with Sal I and Spe I, making use of T4 [raigeesu] (Takara Shuzo Co. Ltd. (DB 69-053-7063)), protein expression plasmid pAKKO- SLC-1 was constructed.

plasmid DNA of pAKKO- SLC-1 was manufactured E. coli DH5 ([tooyooboo]) which transformation is done after culture , making use of PlasmidMidi Kit ([kiagen] corporation) with pAKKO- SLC-1.

Following this to protocol of attachment making use of CellPfect Transfection Kit (Amersham Pharmacia Biotech corporation), it introduced into CHO dhfr⁻cell .

DNA of 10;mu g was designated as coprecipitation suspension of calcium phosphate , 5×10^{⁵} or 1×10^{⁶} was added to 10 cm petri dish which CHO dhfr⁻cell seed are done 24 hours ago.

1 day culture after doing, pass it did with MEM;al culture medium which includes 10% fetal calf serum , culture it did with nucleic acid uncontained MEM;al culture medium which includes 10% dialysis fetal calf serum which is a selective media .

colony 56 clone of transformed cell which is a SLC-1 revelation CHOcell which multiplies in selective media was selected.

[0267]

Selection of CHO/ SLC-1 cell line where amount of expression of Reference Example 1- 4 total length rat

選択

参考例 1-3 で樹立された CHO/ SLC-1 株 56 クロンの全長ラット SLC-1 レセプター蛋白質 mRNA の発現量を Cytostar T Plate(アマシャムファルマシアバイオテク社)を用い、添付のプロトコルに従って以下のように測定した。

CHO/ SLC-1 株の各クローンを Cytostar T Plate の各 well に 2.5×10^4 個ずつ播種して 24 時間培養した後、10%ホルマリンによって細胞を固定した。

各 well に 0.25% Triton X-100 を添加して細胞の透過性をあげた後、 ^{35}S ラベルした配列番号:5 の riboprobe を加えてハイブリダイズさせた。

20 mg/ml の RNaseA を各 well に加えて遊離の riboprobe を消化し、プレートをよく洗浄した後、ハイブリダイズした riboprobe の放射活性を Topcounter で測定した。

放射活性の高い株が mRNA 発現量が高い。

mRNA 発現量の高い 3 クローンの中から、特にクローン番号 44 を主に用いた。

[0268]

参考例 1-5 ヒト SLC-1 cDNA を含むプラスミドの単離

ヒト胎児脳由来 cDNA library (SUPERScriptTM cDNA Library; GIBCOBRL 社)を、Genetrappor cDNA positive selection system (GIBCOBRL 社)のマニュアルに従って、ファージ F1 エンドヌクレアーゼを用いて、DNA に nick を入れた後、エシエリヒア コリ エキソヌクレアーゼ III で消化することにより、1 本鎖ヒト胎児脳由来 cDNA library を調製した。

Kolakowski Jr.ら(Kolakowski Jr., et al (1996) FEBS Lett. Vol. 398, pp. 253-258)の報告に基づいて作製した配列番号:6 の合成オリゴヌクレオチド(accession No. U71092 の 1434-1451 に相当)の 3' 末端に biotin-14-dCTP を Terminal Deoxynucleotidyl Transferase を用いて付加し、biotin 化オリゴヌクレオチドを調製した。

反応液の組成、反応時間はマニュアルに従った。

1 本鎖ヒト胎児脳由来 cDNA library 4 μg を 95 deg C で 1 分保温した後、氷上で急冷し、biotin 化オリゴヌクレオチド 20 ng を加え、37 deg C で 1 時間、添付ハイブリダイゼーションバッファーで

SLC-1 receptor protein mRNA is high

Following amount of expression of total length rat SLC-1 receptor protein mRNA of CHO/ SLC-1 strain 56 clone which is established with Reference Example 1- 3 to protocol of attachment making use of Cytostar TP late (Amersham Pharmacia Biotech corporation), like below it measured.

2.5×10^4 seed at a time doing each clone of CHO/ SLC-1 strain in each well of Cytostar TP late, 24 hour culture after doing, it locked cell with 10% formalin .

Adding 0.25% Triton X-100 to each well, after increasing permeability of the cell , hybridize it did including riboprobe of Sequence Number :5 which the ^{35}S Label it does.

free riboprobe digestion was done RNaseA of 20 mg/ml in addition to each well, after washing plate well, radioactivity of riboprobe which the hybridize is done was measured with Topcounter.

strain where radioactivity is high mRNA expression quantity is high.

From midst of 3 clone where mRNA expression quantity is high, the especially clone number 44 was used mainly.

[0268]

Isolation of plasmid which includes Reference Example 1- 5 human SLC-1 cDNA

Following human embryo brain derived cDNA library (SUPERScriptTM cDNA Library; GIBCOBRL corporation), to manual of Genetrappor cDNA positive selection system (GIBCOBRL corporation), it manufactured single strand human embryo brain derived cDNA library after inserting nick in DNA making use of the phage F1 endonuclease , by digestion doing with Escherichia coli exonuclease III.

biotin-14-dCTP was added to 3' end of synthetic oligonucleotide (To 1434 - 1451 of accession No. U71092 equal) of Sequence Number :6 which is produced on basis of report of Kolakowski Jr. and others (Kolakowski Jr., et al (1996) FEBS Letters (0014 - 5793, FEBLAL) Vol. 398, pp. 253-258) making use of terminal Deoxynucleotidyl Transferase, biotin conversion oligonucleotide was manufactured.

You followed composition , reaction time of reaction mixture manual .

With 95 deg C 1 min temperature-holding after doing, quench it did single strand human embryo brain derived cDNA library 4 μg on ice , with 37 deg C hybridize it did with 1 hour , attachment hybridization buffer including biotin

ハイブリダイズした。

ストレプトアビジンビーズを加え、MAGNA-SEP Magnetic Particle Separator (GIBCOBRL 社)を用いて、biotin 化オリゴヌクレオチドにハイブリダイズした 1 本鎖ヒト胎児脳由来 cDNA を単離し、Kolakowski Jr.らの報告(Kolakowski Jr., et al (1996) FEBS Lett. Vol. 398, pp. 253-258)に基づいて作製した配列番号:7 の合成オリゴヌクレオチド(accession No. U71092 の 1011-1028 に相当)50ng をプライマーにしてマニュアルに従って相補鎖を合成し、2 本鎖プラスミドとした。

【0269】

参考例 1-6 単離したヒト SLC-1 cDNA を含むプラスミドの塩基配列の決定

参考例 1-5 で得られたプラスミドを ELECTROMAX™DH10B™Cells にエレクトロポレーション法で導入して形質転換した後、cDNA 挿入断片を持つクローンをアンピシリン及び X-gal を含む LB 寒天培地中で選択し、白色を呈するクローンのみを滅菌したつま楊枝でつついて分離し、形質転換体 E. coli. DH10B/hSLC-1 を得た。

個々のクローンをアンピシリンを含む LB 培地で一晚培養し、QIA prep8 mini prep (キアゲン社)を用いてプラスミド DNA を精製した。

塩基配列決定のための反応は、DyeDeoxy Terminator Cycle Sequence Kit (パーキンエルマー社)を用いて行ない、蛍光式自動シーケンサーを用いて解読した。

その結果、配列番号:8 に示す配列が得られた。

ここに得られた塩基配列がコードするアミノ酸配列(配列番号:9)は、Lakaye らの報告(Lakaye, B. et al. (1998) Biochem. Biophys. Acta, vol. 1401, pp. 216-220)において、ヒト SLC-1 の配列を含むヒト染色体 DNA 配列 (accession number:Z86090)をもとにしてラット SLC-1 から類推された配列として推定されていたヒト SLC-1 アミノ酸配列とは異なっており、推定配列のさらに 69 及び 64 アミノ酸上流に開始コドンである ATG が mRNA 上で存在することを示している。

この配列をコードする DNA を含むプラスミドによ

conversion oligonucleotide 20 ng .

Including [sutoreputoabijinbiizu], making use of MAGNA-SEP Magnetic particle Separator (GIBCOBRL corporation), it isolated single strand human embryo brain derived cDNA which hybridize is done in biotin conversion oligonucleotide , following to manual synthetic oligonucleotide of Sequence Number :7 which is produced on basis of thereport (Kolakowski Jr., et al (1996) FEBS Letters (0014 - 5793, FEBLAL) Vol. 398, pp. 253-258) of Kolakowski Jr. and others (To 1011 - 1028 of accession No. U71092 equal) with 50 ng as primer , itsynthesized complementary chain , made double strand plasmid .

【0269】

Reference Example 1- 6 decision of nucleotide sequence of plasmid which includes human SLC-1 cDNA which is isolated

Introducing plasmid which is acquired with Reference Example 1- 5 into ELECTROMAXTMDH10BTMcells with electroporation method , transformation after doing, it selected clone which has cDNA inserted fragment in LBagar culture medium which includes ampicillin and X-gal the sterilization it does only clone which displays white * picking with Yang branch, it separated, acquired transformed host E. coli. DH10B/h SLC-1.

Individual clone overnight culture was done with LBagar culture medium which includes ampicillin , plasmid DNA was refined making use of QIA prep8 mini prep ([kiagen] corporation).

reading it did making use of fluorescence type automatic sequencer it reacted for the base sequence determination , making use of DyeDeoxy Terminator Cycle Sequence Kit (Perkin Elmer).

As a result, arrangement which is shown in Sequence Number :8 acquired.

nucleotide sequence which is acquired here as for amino acid sequence (Sequence Number :9) which code is done, with human chromosomal DNA arrangement (accession number:Z86090) which includes arrangementof human SLC-1 in report (Lakaye, B. et al. (1998) Biochimica et Biophysica Acta (0005 - 2728, BBBMBS), vol. 1401, pp. 216-220) of Lakaye and others, as origindiffers from human SLC-1amino acid sequence which is presumed as arrangement which the analogy is done from rat SLC-1, Presumption arrangement furthermore ATG which is a start codon in 69and 64 amino acid upstream on mRNA , fact that it exists has been shown.

With plasmid which includes DNA which this arrangement

る形質転換体 *Escherichia coli* DH10B/phSLC1L8をIFOおよびNIBHに寄託した。

【0270】

参考例 1-7 ヒト胎児脳由来 cDNA を用いた PCR 法によるヒト SLC-1cDNA の増幅

ジーントラップ法によりクローニングされたヒト SLC-1DNA 配列を含むプラスミドを鋳型とし、配列番号:10 および 11 の合成 DNA プライマーと配列番号:12 および 13 の合成 DNA プライマーを用いて PCR 法による増幅をそれぞれ行なった。

前者の増幅 DNA をヒト SLC-1(S)と、後者の増幅 DNA をヒト SLC-1(L)と命名した。

合成 DNA プライマーは受容体蛋白に翻訳される領域の遺伝子が増幅されるように構築したが、その際に遺伝子の 5'側に制限酵素 Sal I の認識する塩基配列が付加され、また 3'側に制限酵素 Spe I の認識する塩基配列が付加されるように、5'側および 3'側にそれぞれの制限酵素の認識配列を付加した。

ヒト SLC-1(S)増幅の反応液の組成は、ヒト SLC-1DNA 配列を含むプラスミド鋳型 5 μ l、合成 DNA プライマー各 0.4 μ M、0.2 mM dNTPs、pfuDNA ポリメラーゼ 0.5 μ l および酵素に付属のバッファーで、総反応量は 50 μ l とした。

増幅のためのサイクルはサーマルサイクラー(パーキンエルマー社)を用い、94 deg C・60 秒の加熱の後、94 deg C・60 秒、57 deg C・60 秒、72 deg C・150 秒のサイクルを 25 回繰り返し、最後に 72 deg C・10 分保温した。

また、ヒト SLC-1(L)増幅の反応液の組成は、ヒト SLC-1DNA 配列を含むプラスミド鋳型 5 μ l、合成 DNA プライマー各 0.4 μ M、0.2 mM dNTPs、pfuDNA ポリメラーゼ 0.5 μ l および酵素に付属のバッファーで、総反応量は 50 μ l とした。

増幅のためのサイクルはサーマルサイクラー(パーキンエルマー社)を用い、94 deg C・60 秒の加熱の後、94 deg C・60 秒、60 deg C・60 秒、72 deg C・3 分のサイクルを 25 回繰り返し、最後に 72 deg C・10 分保温した。

増幅産物の確認は、0.8%アガロースゲル電気泳動の後、エチジウムブロマイド染色によって行

the code is done transformed host *Escherichia coli* DH10B/phSLC1L8 deposit was done in IFO and NIBH.

【0270】

With PCR method which uses Reference Example 1- 7 human embryo brain derived cDNA amplifying of human SLC-1cDNA

plasmid which includes human SLC-1DNA sequence which cloning is done was designated as template with gene trap method, amplifying was done respectively with PCR method making use of synthetic DNA primer of synthetic DNA primer and Sequence Number :12 and 13 of Sequence Number :10 and 11.

amplifying DNA of former human SLC-1 (S) with, amplifying DNA of the latter the human SLC-1 (L) with it designated.

In order gene of region which translation is done amplifying to be done in receptor protein , it constructed synthetic DNA primer , but in order for the nucleotide sequence to which nucleotide sequence which at that occasion restriction enzyme Sal I is recognized in 5 ' side of gene is added, in addition restriction enzyme Spe I recognizes in 3 ' side to be added, recognition sequence of respective restriction enzyme was added to 5 ' side and 3 ' side .

As for composition of reaction mixture of human SLC-1 (S) amplifying , with plasmid template 5 μ l , synthetic DNA primer each 0.4 μ M , 0.2 mM dNTPs , pfu DNA polymerase 0.5 μ l which include human SLC-1DNA sequence and buffer which belongs to enzyme , entire reacted amount made 50 μ l .

cycle for amplifying after heating 94 deg C・60second , 25 repetition, 72 deg C・10 min temperature-holding did cycle of 94 deg C・60second , 57 deg C・60second , 72 deg C・150second lastly making use of thermocycler (Perkin Elmer) .

In addition, as for composition of reaction mixture of human SLC-1 (L) amplifying , with plasmid template 5 μ l , synthetic DNA primer each 0.4 μ M , 0.2 mM dNTPs , pfu DNA polymerase 0.5 μ l which include human SLC-1DNA sequence and buffer which belongs to enzyme , entire reacted amount made 50 μ l .

cycle for amplifying after heating 94 deg C・60second , 25 repetition, 72 deg C・10 min temperature-holding did cycle of 94 deg C・60second , 60 deg C・60second , 72 deg C・3 min lastly making use of thermocycler (Perkin Elmer) .

You verified amplification product , 0.8% agarose gel electrophoresis later, with ethidium bromide staining .

なった。

【0271】

参考例 1-8 PCR 産物のプラスミドベクターへのサブクローニングおよび挿入 cDNA 部分の塩基配列の解読による増幅 cDNA 配列の確認

参考例 1-7 で行なった PCR 後の反応産物は 0.8 % の低融点アガロースゲルを用いて分離し、バンドの部分のカミソリで切り出した後、細片化、フェノール抽出、フェノール・クロロホルム抽出、エタノール沈殿を行なって DNA を回収した。

PCR-Script™ Amp SK(+)クローニングキット(ストラタジーン社)の処方に従い、回収した DNA をプラスミドベクター pCR-Script Amp SK(+)へサブクローニングした。

これをエシエリヒア コリ(Escherichia coli)DH5 α competent cell(トヨーボー)に導入して形質転換した後、cDNA 挿入断片を持つクローンをアンピシリンおよび X-gal を含む LB 寒天培地中で選択し、白色を呈するクローンのみを滅菌したつま楊枝を用いて分離し、ヒト SLC-1 (S)の形質転換体 E. coli DH5 α /hSLC-1(S)とヒト SLC-1 (L)の形質転換体 E. coli DH5 α /hSLC-1(L)を得た。

個々のクローンをアンピシリンを含む LB 培地で一晚培養し、QIA prep8 mini prep(キアゲン社)を用いてプラスミド DNA を調製した。

調製した DNA の一部を用いて制限酵素 Sal I および Spe I による切断を行ない、挿入されている受容体 cDNA 断片の大きさを確認した。

塩基配列の決定のための反応は DyeDeoxy Terminator Cycle Sequence Kit(パーキンエルマー社)を用いて行ない、蛍光式自動シーケンサーを用いて解読した。

得られたクローンの配列は、ヒト SLC-1 遺伝子を鋳型として配列番号:10および11の合成 DNA プライマーで増幅されるべき DNA 配列(配列番号:14)およびヒト SLC-1 遺伝子を鋳型として配列番号:12 および 13 の合成 DNA プライマーで増幅されるべき DNA 配列(配列番号:15)にそれぞれ一致した。

【0272】

参考例 1-9 ヒト SLC-1(S)発現 CHO 細胞およびヒト SLC-1(L)発現 CHO 細胞の作製

electrophoresis later, with ethidium bromide staining .

[0271]

With subcloning to plasmid vector of Reference Example 1- 8 PCR product and reading of nucleotide sequence of insertion cDNA portion verification of amplifying cDNA sequence

It separated reaction product after PCR which was done with Reference Example 1- 7 making use of 0.8% low melting point agarose gel , after cutting portion of dope with razor blade , doing flaking , phenol extraction , phenol-chloroform extraction , ethanol precipitation , DNA it recovered.

In accordance with formulation of PCR

-ScriptTM Amp SK (⁺) cloning kit (Stratagene corporation), DNA whichrecovers subcloning was done to plasmid vector pCR-Script Amp SK (⁺).

Introducing this into Escherichia coli (Escherichia coli) DH5;al competent cell ([tooyooboo]), transformation afterdoing, it selected clone which has cDNA inserted fragment in LBagar culture medium whichincludes ampicillin and X-gal it separated sterilization it does only clone which displays white * making use of Yang branch,transformed host E. coli DH5;al /h SLC-1 of human SLC-1 (S) (S) with acquired transformed host E. coli DH5;al/h SLC-1 (L) of human SLC-1 (L).

Individual clone overnight culture was done with LBculture medium which includes ampicillin , plasmid DNA was manufactured making use of QIA prep8 mini prep ([kiagen] corporation).

It verified size of receptor cDNA fragment which it cut off with restriction enzyme Sal I and Spe I making use of portion of DNA which it manufactures inserted.

reading it did making use of fluorescence type automatic sequencer it reacted fordeciding nucleotide sequence , making use of DyeDeoxy Terminator Cycle Sequence Kit (Perkin Elmer).

Arrangement of clone which it acquires agreed to DNA sequence (Sequence Number :15)which amplifying it should you do respectively with synthetic DNA primer of the Sequence Number :12 and 13 with DNA sequence which amplifying it should you do (Sequence Number :14) and human SLC-1gene as template with synthetic DNA primer of Sequence Number :10 and 11 with the human SLC-1gene as template .

[0272]

Production of Reference Example 1- 9 human SLC-1 (S) revelation CHOcell and human SLC-1 (L) revelation CHOcell

参考例 1-8 で配列が確認されたヒト SLC-1(S) と、ヒト SLC-1(L) が導入されたプラスミドによって形質転換された E. coli のクローンより Plasmid Midi Kit(キアゲン社)を用いてプラスミドを調製し、制限酵素 Sal I および Spe I で切断してインサート部分を切り出した。

インサート DNA は電気泳動後、アガロースゲルからカミソリで切り出し、次に細片化、フェノール抽出、フェノール・クロロホルム抽出、エタノール沈殿を行なって回収した。

このインサート DNA を Sal I および Spe I で切断した動物細胞発現用ベクタープラスミド pAKKO-111H(Hinuma, S. et al. Biochim. Biophys. Acta, Vol. 1219, pp. 251-259 (1994) 記載の pAKKO1.11H と同一のベクタープラスミド)に加え、T4 ライゲース(宝酒造)を用いてライゲーションを行ない、蛋白発現用プラスミド pAKKO-hSLC-1(S) と pAKKO-hSLC-1(L) を構築した。

pAKKO-hSLC-1(S) および pAKKO-hSLC-1(L) で形質転換した E. coli DH5 α (トーマーヨーボー) を培養後、Plasmid Midi Kit(キアゲン社)を用いて pAKKO-hSLC-1(S) と pAKKO-hSLC-1(L) のプラスミド DNA を調製した。

これを CellPfect Transfection Kit(アマシャムファルマシアバイオテック社)を用い添付のプロトコルに従って CHO dhfr 細胞に導入した。

10 μ g の DNA をリン酸カルシウムとの共沈懸濁液とし、24 時間前に 5×10^5 または 1×10^6 個の CHO dhfr 細胞を播種した 10 cm シャーレに添加した。

10% ウシ胎児血清を含む MEM α 培地で 1 日間培養した後、継代し、選択培地である 10% 透析ウシ胎児血清を含む核酸不含 MEM α 培地で培養した。

選択培地中で増殖してくるヒト SLC-1(S) 遺伝子導入 CHO 細胞である形質転換細胞のコロニー 56 クローンおよび、ヒト SLC-1(L) 遺伝子導入 CHO 細胞である形質転換細胞のコロニー 61 クローンを選択した。

[0273]

参考例 1-10 ヒト SLC-1(S) およびヒト SLC-1(L) mRNA の発現量の高い遺伝子導入細胞株の選択

参考例 1-9 で樹立された CHO/hSLC-1(S) 株 56

CHOcell

It manufactured plasmid human SLC-1 where arrangement was verified with Reference Example 1-8 (S) with, with plasmid where human SLC-1 (L) is introduced making use of Plasmid Midi Kit ([kiagen] corporation) from clone of E. coli which transformation is done cut off with restriction enzyme Sal I and Spe I cut insert portion.

After electrophoresis, from agarose gel it cut insert DNA with razor blade, next did flaking, phenol extraction, phenol-chloroform extraction, ethanol precipitation and recovered.

ligation was done this insert DNA in addition to vector plasmid pAKKO-111H (Hinuma, S. et al. Biochimica et Biophysica Acta (0005 - 2728, BBBMBS), same vector plasmid as pAKKO1.11H which is stated in Vol. 1219, pp. 251-259 (1994)) for animal cell expression which is cut off with Sal I and Spe I, making use of T4 [raigeesu] (Takara Shuzo Co. Ltd. (DB 69-053-7063)), protein expression plasmid pAKKO-hSLC-1 (S) with pAKKO-hSLC-1 (L) was constructed.

pAKKO-hSLC-1 (S) with plasmid DNA of pAKKO-hSLC-1 (L) was manufactured pAKKO-hSLC-1 (S) and E. coli DH5 α ([tooyooboo]) which transformation is done after culture, making use of Plasmid Midi Kit ([kiagen] corporation) with pAKKO-hSLC-1 (L).

Following this to protocol of attachment making use of CellPfect Transfection Kit (Amersham Pharmacia Biotech corporation), it introduced into CHO dhfr⁻ cell.

DNA of 10; μ g was designated as coprecipitation suspension of calcium phosphate, 5×10^{⁵} or 1×10^{⁶} was added to 10 cm petri dish which CHO dhfr⁻ cell seed are done 24 hours ago.

1 day culture after doing, pass it did with MEM; α culture medium which includes 10% fetal calf serum, culture it did with nucleic acid uncontained MEM; α culture medium which includes 10% dialysis fetal calf serum which is a selective media.

colony 61 clone of transformed cell which is a colony 56 clone and a human SLC-1 (L) gene introduction CHO cell of the transformed cell which is a human SLC-1 (S) gene introduction CHO cell which multiplies in selective media was selected.

[0273]

Reference Example 1-10 human SLC-1 (S) and selection of gene introduction cell line where amount of expression of human SLC-1 (L) mRNA is high

Following amount of expression of mRNA of CHO/h SLC-1

クローンおよびCHO/hSLC-1(L)株 61 クローンの mRNA の発現量を Cytostar T Plate(アマシヤム ファルマシアバイオテク社)を用い、添付のプロトコルに従って以下のように測定した。

CHO/hSLC-1(S)株およびCHO/hSLC-1(L) 株の各クローンを Cytostar T Plate の各 well に 2.5×10^4 個ずつ播種して 24 時間培養した後、10%ホルマリンによって細胞を固定した。

各 well に 0.25% Triton X-100 を添加して細胞の透過性をあげた後、 ^{35}S ラベルした配列番号:16 の riboprobe を加えてハイブリダイズさせた。

20 mg/ml の RNaseA を各 well に加えて遊離の riboprobe を消化し、プレートをよく洗浄した後、ハイブリダイズした riboprobe の放射活性を Topcounter で測定した。

放射活性の高い株が mRNA 発現量が高い。

mRNA 発現量の高い 7 クローンの中から、特にクローン番号 57 を主に用いた。

[0274]

実験例 1 被験化合物の GTP γ S バインディング アッセイを用いたアンタゴニスト活性の測定

参考例 1-10 で得られたヒト SLC-1 発現 CHO 細胞クローン 57 および参考例 1-4 で得られたラット SLC-1 発現 CHO 細胞クローン 44 を用いて、以下の方法により膜画分を調製した。

5 mM EDTA(エチレンジアミン四酢酸)を添加したリン酸緩衝生理食塩水(pH 7.4)にヒト、およびラット SLC-1 発現 CHO 細胞(1×10^8 個)を浮遊させ、遠心した。

細胞のペレットにホモジネートバッファー(10 mM NaHCO_3 、5 mM EDTA、pH 7.5)を 10 ml 加え、ポリトロンホモジナイザーを用いてホモジネートした。

400 \times g で 15 分間遠心して得られた上清をさらに 100,000 \times g で 1 時間遠心し、膜画分の沈澱物を得た。

この沈澱物を 2 ml のアッセイバッファー[50 mM Tris-HCl(pH 7.5)、1 mM EDTA、0.1% BSA(ウシ血清アルブミン)、10 mM MgCl_2 、100 mM NaCl、1 mM GDP(グアノシン 5'-ニリン酸)、0.25 mM PMSF(フェニルメチルスルホニルフルオリド)、1 mg/ml ペプスタチン、20 mg/ml ロイペブ

(S) strain 56 clone and CHO/h SLC-1 (L) strain 61 clone which are established with Reference Example 1- 9 to protocol of attachment making use of Cytostar TP late (Amersham Pharmacia Biotech corporation), like below it measured.

2.5×10^4 seed at a time doing each clone of CHO/h SLC-1 (S) strain and CHO/h SLC-1 (L) strain in each well of Cytostar TP late, 24 hour culture after doing, it locked cell with 10% formalin .

Adding 0.25% Triton X-100 to each well, after increasing permeability of the cell , hybridize it did including riboprobe of Sequence Number :16 which the ^{35}S label it does.

free riboprobe digestion was done RNaseA of 20 mg/ml in addition to each well, after washing plate well, radioactivity of riboprobe which the hybridize is done was measured with Topcounter.

strain where radioactivity is high mRNA expression quantity is high.

From midst of mRNA departure amount of expression high 7 [kuroon], especially [kuroon]turn number 7 was used mainly.

[0274]

Measurement of antagonist activity which uses GTP γ S Binding assay of Working Example 1 compound being tested

membrane fraction was manufactured making use of human SLC-1 revelation CHO cell clone 57 which is acquired with Reference Example 1- 10 and rat SLC-1 revelation CHO cell clone 44 which is acquired with Reference Example 1- 4, with method below.

Floating, centrifugation it did human , and rat SLC-1 revelation CHO cell (1×10^8) in phosphate buffered saline (pH 7.4) which adds 5 mM EDTA (ethylenediamine tetraacetic acid).

10 ml it added homogenate buffer (10 mM NaHCO_3 <SB> <SB> , 5 mM EDTA, pH 7.5) to pellet of cell , homogenate it did making use of Polytron homogenizer .

15 min centrifugation doing with 400 X g, furthermore 1 hour centrifugation it did supernatant which it acquires with 100,000 X g, acquired precipitate of membrane fraction .

Suspension it did this precipitate in assay buffer [50 mM Tris-HCl (pH 7.5), 1 mM EDTA, 0.1 % BSA (bovine blood serum albumin), 10 mM MgCl_2 , 100 mM NaCl, 1 mM GDP (guanosine 5'-diphosphate), 0.25 mM PMSF (phenylmethyl sulfonyl fluoride), 1 mg/ml pepstatin , 20 mg/ml leupeptin , 10 mg/ml phospho rami Don] of 2 ml , 1 hour centrifugation

チン、10 mg/ml フォスフォラミドン]に懸濁し、
100,000 × g で 1 時間遠心した。

沈澱物として回収された膜画分を再び 20 ml の
アッセイ バッファーに懸濁し、分注後 -80°C で
保存し、使用の都度解凍して用いた。

被験化合物のアンタゴニスト活性の測定は以下の
通り実施した。

ポリプロピレン製の 96 穴プレートに、アッセイバ
ッファーで希釈した SLC-1 発現 CHO 細胞膜画
分 171 μl を分注した後、DMSO 溶液で希釈した
3 × 10⁻¹⁰ M MCH 2 ml、種々の濃度に希釈した被
験化合物溶液 2 ml、および
[³⁵S]-Guanosine5'-(γ-thio) triphosphate(第一化
学薬品社製) 25 ml を、それぞれ添加した(細胞
膜終濃度 :20mg/ml、[³⁵S]-Guanosine5'-(γ
-thio)triphosphate 終濃度:0.33nM)。

この反応液を 25 deg C で 1 時間、攪拌しながら
反応させた後、グラスフィルター(GF-C)を用いて
吸引ろ過し、さらに洗浄液(50mM Tris-HCl 緩衝
液 pH7.5)300 ml で 3 回洗浄した。

グラスフィルターに液体シンチレーターを 50 ml
添加し、残った放射活性を液体シンチレーション
カウンターで測定した。

結合阻害率(%)=(化合物と MCH を添加したと
きの放射活性-DMSO 溶液を添加したときの放
射活性)/(MCH を添加したときの放射活性
-DMSO 溶液を添加したときの放射活性)×100 と
して、結合阻害率(%)から化合物の IC₅₀ 値を算
出した。

【0275】

結果を以下に示す。

化合物番号	阻害活性 (IC ₅₀ 値 : μM)
参考例 1 の 1)	3
参考例 9 9	0.3
実施例 1	0.3

【0276】

化合物(I)またはその塩は、優れた MCH 受容体
拮抗作用を有しており、肥満症などの予防・治
療剤として有用である。

【0277】

[SEQUENCE LISTING]

did with 100,000 X g.

Suspension it did membrane fraction which recovers as
precipitate again in assay buffer of 20 ml, after aliquot - 80 °
with retained, everytime of use thawing did and used.

As follows it executed measurement of antagonist activity of
compound being tested.

aliquot after doing SLC-1 revelation CHO plasma membrane
fraction 171;μl which is diluted in 96 -hole plate, with
assay buffer of polypropylene, compound being tested
solution 2 ml, which is diluted in 3 × 10⁻¹⁰ MMC
H 2 ml, various concentration which are diluted with DMSO
solution and [³⁵S]-Guanosine5'-the(γ-thio)
triphosphate (Daiichi Pure Chemicals Co. Ltd. (DB
69-059-3439) supplied) 25 ml were added, respectively
(plasma membrane final concentration :20mg/ml,
[³⁵S]-Guanosine5'-(γ-thio)triphosphate final concentration :0.33nM).

While 1 hour, agitating this reaction mixture with 25 deg C,
after reacting, the suction filtration it did making use of glass
filter (GF-C), furthermore wash liquid (50 mM Tris-HCl
buffer pH 7.5) the thrice washed with 300 ml.

liquid scintillator 50 ml was added in glass filter,
radioactivity which remains was measured with liquid
scintillation counter.

binding inhibition rate (%) = (When adding compound and
MCH, when adding radioactivity -DMSO solution,
radioactivity) / as (When adding MCH, when adding
radioactivity -DMSO solution, radioactivity) × 100, IC₅₀
value of compound was calculated from
binding inhibition rate (%).

【0275】

Result is shown below.

【0276】

compound (I) or its salt has had MCH receptor antagonist
action which is superior, it is useful as obesity or other
prevention and treatment agent.

【0277】

[SEQUENCE LISTING]

<110> Takeda Chemical Industries, Ltd.

<120> Melanin Concentrating Hormone Antagonist

<130> B00022

<160> 16

<210> 1

<211> 32

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400>

GTCGACATGG	ATCTGCAAAC	CTCGTTGCTG	TG	32
------------	------------	------------	----	----

<210> 2

<211> 32

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400>

ACTAGTTCAG	GTGCCTTTGC	TTTCTGTCCT	CT	32
------------	------------	------------	----	----

<210> 3

<211> 353

<212> PRT

<213> Rat

<400>

Met	Asp	Leu	Gln	Thr	Ser	Leu	Leu	Ser	Thr	Gly	Pro	Asn	Ala	Ser	Asn
1				5					10					15	
Ile	Ser	Asp	Gly	Gln	Asp	Asn	Leu	Thr	Leu	Pro	Gly	Ser	Pro	Pro	Arg
			20					25					30		
Thr	Gly	Ser	Val	Ser	Tyr	Ile	Asn	Ile	Ile	Met	Pro	Ser	Val	Phe	Gly
		35					40					45			
Thr	Ile	Cys	Leu	Leu	Gly	Ile	Val	Gly	Asn	Ser	Thr	Val	Ile	Phe	Ala

50					55					60					
Val	Val	Lys	Lys	Ser	Lys	Leu	His	Trp	Cys	Ser	Asn	Val	Pro	Asp	Ile
65					70					75					80
Phe	Ile	Ile	Asn	Leu	Ser	Val	Val	Asp	Leu	Leu	Phe	Leu	Leu	Gly	Met
				85					90					95	
Pro	Phe	Met	Ile	His	Gln	Leu	Met	Gly	Asn	Gly	Val	Trp	His	Phe	Gly
			100					105					110		
Glu	Thr	Met	Cys	Thr	Leu	Ile	Thr	Ala	Met	Asp	Ala	Asn	Ser	Gln	Phe
		115					120					125			
Thr	Ser	Thr	Tyr	Ile	Leu	Thr	Ala	Met	Thr	Ile	Asp	Arg	Tyr	Leu	Ala
	130					135					140				
Thr	Val	His	Pro	Ile	Ser	Ser	Thr	Lys	Phe	Arg	Lys	Pro	Ser	Met	Ala
145					150					155					160
Thr	Leu	Val	Ile	Cys	Leu	Leu	Trp	Ala	Leu	Ser	Phe	Ile	Ser	Ile	Thr
				165					170					175	
Pro	Val	Trp	Leu	Tyr	Ala	Arg	Leu	Ile	Pro	Phe	Pro	Gly	Gly	Ala	Val
			180					185					190		
Gly	Cys	Gly	Ile	Arg	Leu	Pro	Asn	Pro	Asp	Thr	Asp	Leu	Tyr	Trp	Phe
		195					200					205			
Thr	Leu	Tyr	Gln	Phe	Phe	Leu	Ala	Phe	Ala	Leu	Pro	Phe	Val	Val	Ile
	210					215					220				
Thr	Ala	Ala	Tyr	Val	Lys	Ile	Leu	Gln	Arg	Met	Thr	Ser	Ser	Val	Ala
225					230					235					240
Pro	Ala	Ser	Gln	Arg	Ser	Ile	Arg	Leu	Arg	Thr	Lys	Arg	Val	Thr	Arg
				245					250					255	
Thr	Ala	Ile	Ala	Ile	Cys	Leu	Val	Phe	Phe	Val	Cys	Trp	Ala	Pro	Tyr
			260					265					270		

Tyr	Val	Leu	Gln	Leu	Thr	Gln	Leu	Ser	Ile	Ser	Arg	Pro	Thr	Leu	Thr
		275					280					285			
Phe	Val	Tyr	Leu	Tyr	Asn	Ala	Ala	Ile	Ser	Leu	Gly	Tyr	Ala	Asn	Ser
		290				295					300				
Cys	Leu	Asn	Pro	Phe	Val	Tyr	Ile	Val	Leu	Cys	Glu	Thr	Phe	Arg	Lys
305					310					315					320
Arg	Leu	Val	Leu	Ser	Val	Lys	Pro	Ala	Ala	Gln	Gly	Gln	Leu	Arg	Thr
				325					330					335	
Val	Ser	Asn	Ala	Gln	Thr	Ala	Asp	Glu	Glu	Arg	Thr	Glu	Ser	Lys	Gly
			340					345					350		

Thr

<210> 4

<211> 1074

<212> DNA

<213> Rat

<400>

```

GTCGACATGG  ATCTGCAAAC  CTCGTTGCTG  TCCACTGGCC  CCAATGCCAG  CAACATCTCC  60
GATGGCCAGG  ATAATCTCAC  ATTGCCGGGG  TCACCTCCTC  GCACAGGGAG  TGTCTCCTAC  120
ATCAACATCA  TTATGCCTTC  CGTGTTTGGT  ACCATCTGTC  TCCTGGGCAT  CGTGGGAAAC  180
TCCACGGTCA  TCTTTGCTGT  GGTGAAGAAG  TCCAAGCTAC  ACTGGTGCAG  CAACGTCCCC  240
GACATCTTCA  TCATCAACCT  CTCTGTGGTG  GATCTGCTCT  TCCTGCTGGG  CATGCCTTTC  300
ATGATCCACC  AGCTCATGGG  GAACGGCGTC  TGGCACTTTG  GGGAAACCAT  GTGCACCCTC  360
ATCACAGCCA  TGGACGCCAA  CAGTCAGTTC  ACTAGCACCT  ACATCCTGAC  TGCCATGACC  420
ATTGACCGCT  ACTTGGCCAC  CGTCCACCCC  ATCTCCTCCA  CCAAGTTCCG  GAAGCCCTCC  480
ATGGCCACCC  TGGTGATCTG  CCTCCTGTGG  GCGCTCTCCT  TCATCAGTAT  CACCCCTGTG  540
TGGCTCTACG  CCAGGCTCAT  TCCCTTCCCA  GGGGGTGCTG  TGGGCTGTGG  CATCCGCCTG  600
CCAAACCCGG  AACTGACCT  CTA CTGGTTC  ACTCTGTACC  AGTTTTTCCT  GGCCTTTGCC  660
CTTCCGTTTG  TGGTCATTAC  CGCCGCATAC  GTGAAAATAC  TACAGCGCAT  GACGTCTTCG  720

```


GTGGCCCCAG CCTCCCAACG CAGCATCCGG CTTCGGACAA AGAGGGTGAC CCGCACGGCC 780
ATTGCCATCT GTCTGGTCTT CTTTGTGTGC TGGGCACCCT ACTATGTGCT GCAGCTGACC 840
CAGCTGTCCA TCAGCCGCCC GACCCTCACG TTTGTCTACT TGTACAACGC GGCCATCAGC 900
TTGGGCTATG CTAACAGCTG CCTGAACCCC TTTGTGTACA TAGTGCTCTG TGAGACCTTT 960
CGAAAACGCT TGGTGTGTGC AGTGAAGCCT GCAGCCCAGG GGCAGCTCCG CACGGTCAGC 1020
AACGCTCAGA CAGCTGATGA GGAGAGGACA GAAAGCAAAG GCACCTGAAC TAGT 1074

<210> 5

<211> 262

<212> RNA

<213> Rat

<400>

GCGAAUUGGG UACCGGGCCC CCCUCGAGG UCGACGGUAAU CGAUAAGCUU GAUAUCGAAU 60
UCCUGCAGCC CGGGGGAUCC GCCCACUAGU UCAGGUGCCU UUGCUUUCUG UCCUCUCCUC 120
AUCAGCUGUC UGAGCGUUGC UGACCGUGCG GAGCUGCCCC UGGGCUGCAG GCUUCACUGA 180
CAACACCAAG CGUUUUCGAA AGGUCUCACA GAGCACUAUG UACACAAAGG GGUUCAGGCA 240
GCUGUUAGCA UAGCCCAAGC UG 262

<210> 6

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400>

CAACAGCTGC CTCAACCC 18

<210> 7

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400>

CCTGGTGATC

TGCCTCCT

18

<210> 8

<211> 1275

<212> DNA

<213> Human

<400>

TAGGTGATGT	CAGTGGGAGC	CATGAAGAAG	GGAGTGGGGA	GGGCAGTTGG	GCTTGGAGGC	60
GGCAGCGGCT	GCCAGGCTAC	GGAGGAAGAC	CCCCTTCCCA	ACTGCGGGGC	TTGCGCTCCG	120
GGACAAGGTG	GCAGGCGCTG	GAGGCTGCCG	CAGCCTGCGT	GGGTGGAGGG	GAGCTCAGCT	180
CGGTTGTGGG	AGCAGGCGAC	CGGCACTGGC	TGGATGGACC	TGGAAGCCTC	GCTGCTGCCC	240
ACTGGTCCCA	ACGCCAGCAA	CACCTCTGAT	GGCCCCGATA	ACCTCACTTC	GGCAGGATCA	300
CCTCCTCGCA	CGGGGAGCAT	CTCCTACATC	AACATCATCA	TGCCTTCGGT	GTTCGGCACC	360
ATCTGCCTCC	TGGGCATCAT	CGGGAAGTCC	ACGGTCATCT	TCGCGGTTCG	GAAGAAGTCC	420
AAGCTGCACT	GGTGCAACAA	CGTCCCCGAC	ATCTTCATCA	TCAACCTCTC	GGTAGTAGAT	480
CTCCTCTTTC	TCCTGGGCAT	GCCCTTCATG	ATCCACCAGC	TCATGGGCAA	TGGGGTGTGG	540
CACTTTGGGG	AGACCATGTG	CACCCTCATC	ACGGCCATGG	ATGCCAATAG	TCAGTTCACC	600
AGCACCTACA	TCCTGACCGC	CATGGCCATT	GACCGCTACC	TGGCCACTGT	CCACCCCATC	660
TCTTCCACGA	AGTTCCGGAA	GCCCTCTGTG	GCCACCCTGG	TGATCTGCCT	CCTGTGGGCC	720
CTCTCCTTCA	TCAGCATCAC	CCCTGTGTGG	CTGTATGCCA	GACTCATCCC	CTTCCCAGGA	780
GGTGCAGTGG	GCTGCGGCAT	ACGCCTGCCC	AACCCAGACA	CTGACCTCTA	CTGGTTCACC	840
CTGTACCAGT	TTTTCCTGGC	CTTTGCCCTG	CCTTTTGTGG	TCATCACAGC	CGCATACGTG	900
AGGATCCTGC	AGCGCATGAC	GTCCTCAGTG	GCCCCGCCT	CCCAGCGCAG	CATCCGGCTG	960
CGGACAAAGA	GGGTGACCCG	CACAGCCATC	GCCATCTGTC	TGGTCTTCTT	TGTGTGCTGG	1020
GCACCCTACT	ATGTGCTACA	GCTGACCCAG	TTGTCCATCA	GCCGCCCCGAC	CCTCACCTTT	1080
GTCTACTTAT	ACAATGCGGC	CATCAGCTTG	GGCTATGCCA	ACAGCTGCCT	CAACCCCTTT	1140
GTGTACATCG	TGCTCTGTGA	GACGTTCCGC	AAACGCTTGG	TCCTGTTCGGT	GAAGCCTGCA	1200
CCCCAGGGGC	AGCTTCGCGC	TGTCAGCAAC	GCTCAGACGG	CTGACGAGGA	GAGGACAGAA	1260

AGCAAAGGCA CCTGA 1275

<210> 9

<211> 422

<212> PRT

<213> Human

<400>

MeT	Ser	Val	Gly	Ala	MeT	Lys	Lys	Gly	Val	Gly	Arg	Ala	Val	Gly	Leu
1				5					10					15	
Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Cys	Gln	Ala	Thr	Glu	Glu	Asp	Pro	Leu	Pro	Asn
			20					25					30		
Cys	Gly	Ala	Cys	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Gly	Arg	Arg	Trp	Arg	Leu	Pro
		35					40					45			
Gln	Pro	Ala	Trp	Val	Glu	Gly	Ser	Ser	Ala	Arg	Leu	Trp	Glu	Gln	Ala
	50					55					60				
Thr	Gly	Thr	Gly	Trp	MeT	Asp	Leu	Glu	Ala	Ser	Leu	Leu	Pro	Thr	Gly
65					70				75						80
Pro	Asn	Ala	Ser	Asn	Thr	Ser	Asp	Gly	Pro	Asp	Asn	Leu	Thr	Ser	Ala
				85					90					95	
Gly	Ser	Pro	Pro	Arg	Thr	Gly	Ser	Ile	Ser	Tyr	Ile	Asn	Ile	Ile	MeT
			100					105					110		
Pro	Ser	Val	Phe	Gly	Thr	Ile	Cys	Leu	Leu	Gly	Ile	Ile	Gly	Asn	Ser
		115					120					125			
Thr	Val	Ile	Phe	Ala	Val	Val	Lys	Lys	Ser	Lys	Leu	His	Trp	Cys	Asn
	130					135					140				
Asn	Val	Pro	Asp	Ile	Phe	Ile	Ile	Asn	Leu	Ser	Val	Val	Asp	Leu	Leu
145					150					155					160
Phe	Leu	Leu	Gly	MeT	Pro	Phe	MeT	Ile	His	Gln	Leu	MeT	Gly	Asn	Gly
				165					170					175	

Val	Trp	His	Phe	Gly	Glu	Thr	MeT	Cys	Thr	Leu	Ile	Thr	Ala	MeT	Asp
			180					185					190		
Ala	Asn	Ser	Gln	Phe	Thr	Ser	Thr	Tyr	Ile	Leu	Thr	Ala	MeT	Ala	Ile
		195					200					205			
Asp	Arg	Tyr	Leu	Ala	Thr	Val	His	Pro	Ile	Ser	Ser	Thr	Lys	Phe	Arg
	210					215					220				
Lys	Pro	Ser	Val	Ala	Thr	Leu	Val	Ile	Cys	Leu	Leu	Trp	Ala	Leu	Ser
225					230					235					240
Phe	Ile	Ser	Ile	Thr	Pro	Val	Trp	Leu	Tyr	Ala	Arg	Leu	Ile	Pro	Phe
				245					250					255	
Pro	Gly	Gly	Ala	Val	Gly	Cys	Gly	Ile	Arg	Leu	Pro	Asn	Pro	Asp	Thr
			260					265					270		
Asp	Leu	Tyr	Trp	Phe	Thr	Leu	Tyr	Gln	Phe	Phe	Leu	Ala	Phe	Ala	Leu
		275					280					285			
Pro	Phe	Val	Val	Ile	Thr	Ala	Ala	Tyr	Val	Arg	Ile	Leu	Gln	Arg	MeT
	290					295					300				
Thr	Ser	Ser	Val	Ala	Pro	Ala	Ser	Gln	Arg	Ser	Ile	Arg	Leu	Arg	Thr
305					310					315					320
Lys	Arg	Val	Thr	Arg	Thr	Ala	Ile	Ala	Ile	Cys	Leu	Val	Phe	Phe	Val
				325					330					335	
Cys	Trp	Ala	Pro	Tyr	Tyr	Val	Leu	Gln	Leu	Thr	Gln	Leu	Ser	Ile	Ser
			340					345					350		
Arg	Pro	Thr	Leu	Thr	Phe	Val	Tyr	Leu	Tyr	Asn	Ala	Ala	Ile	Ser	Leu
		355					360					365			
Gly	Tyr	Ala	Asn	Ser	Cys	Leu	Asn	Pro	Phe	Val	Tyr	Ile	Val	Leu	Cys
	370					375					380				
Glu	Thr	Phe	Arg	Lys	Arg	Leu	Val	Leu	Ser	Val	Lys	Pro	Ala	Ala	Gln

385					390					395					400
Gly	Gln	Leu	Arg	Ala	Val	Ser	Asn	Ala	Gln	Thr	Ala	Asp	Glu	Glu	Arg
				405					410					415	
Thr	Glu	Ser	Lys	Gly	Thr										
			420												

<210> 10

<211> 31

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400>

GTCGACaTGG	aCCTGGaaGC	CTCGCTGCTG	C	31
------------	------------	------------	---	----

<210> 11

<211> 31

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400>

ACTAGTTCAG	GTGCCTTTGC	TTTCTGTCCT	C	31
------------	------------	------------	---	----

<210> 12

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400>

AGTCGACATG	TCAGTGGGAG	CCATGAAGAA	GGG	33
------------	------------	------------	-----	----

<210> 13

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400>

AACTAGTTCA GGTGCCTTTG CTTTCTGTCC TCT 33

<210> 14

<211> 1074

<212> DNA

<213> Human

<400>

GTCGACATGG ACCTGGAAGC CTCGCTGCTG CCCACTGGTC CCAACGCCAG CAACACCTCT 60
GATGGCCCCG ATAACCTCAC TTCGGCAGGA TCACCTCCTC GCACGGGGAG CATCTCCTAC 120
ATCAACATCA TCATGCCTTC GGTGTTCGGC ACCATCTGCC TCCTGGGCAT CATCGGGAAC 180
TCCACGGTCA TCTTCGCGGT CGTGAAGAAG TCCAAGCTGC ACTGGTGCAA CAACGTCCCC 240
GACATCTTCA TCATCAACCT CTCGGTAGTA GATCTCCTCT TTCTCCTGGG CATGCCCTTC 300
ATGATCCACC AGCTCATGGG CAATGGGGTG TGGCACTTTG GGGAGACCAT GTGCACCCTC 360
ATCACGGCCA TGGATGCCAA TAGTCAGTTC ACCAGCACCT ACATCCTGAC CGCCATGGCC 420
ATTGACCGCT ACCTGGCCAC TGTCCACCCC ATCTCTTCCA CGAAGTTCCG GAAGCCCTCT 480
GTGGCCACCC TGGTGATCTG CCTCCTGTGG GCCCTCTCCT TCATCAGCAT CACCCCTGTG 540
TGGCTGTATG CCAGACTCAT CCCCTTCCCA GGAGGTGCAG TGGGCTGCGG CACACGCCTG 600
CCCAACCCAG ACACTGACCT CTA CTGTTTCCT GGCCTTTGCC 660
CTGCCTTTTG TGGTCATCAC AGCCGCATAC GTGAGGATCC TGCAGCGCAT GACGTCCTCA 720
GTGGCCCCCG CCTCCAGCG CAGCATCCGG CTGCGGACAA AGAGGGTGAC CCGCACAGCC 780
ATCGCCATCT GTCTGGTCTT CTTTGTGTGC TGGGCACCCT ACTATGTGCT ACAGCTGACC 840
CAGTTGTCCA TCAGCCGCCC GACCCTCACC TTTGTCTACT TATACAATGC GGCCATCAGC 900
TTGGGCTATG CCAACAGCTG CCTCAACCCC TTTGTGTACA TCGTGCTCTG TGAGACGTTC 960
CGCAAACGCT TGGTCCTGTC GGTGAAGCCT GCAGCCCAGG GGCAGCTTCG CGCTGTCAGC 1020
AACGCTCAGA CGGCTGACGA GGAGAGGACA GAAAGCAAAG GCACCTGAAC TAGT 1074

<210> 15

<211> 1283

<212> DNA

<213> Human

<400>

AGTCGACATG	TCAGTGGGAG	CCATGAAGAA	GGGAGTGGGG	AGGGCAGTTG	GGCTTGGAGG	60
CGGCAGCGGC	TGCCAGGCTA	CGGAGGAAGA	CCCCCTTCCC	AACTGCGGGG	CTTGCGCTCC	120
GGGACAAGGT	GGCAGGCGCT	GGAGGCTGCC	GCAGCCTGCG	TGGGTGGAGG	GGAGCTCAGC	180
TCGGTTGTGG	GAGCAGGCGA	CCGGCACTGG	CTGGATGGAC	CTGGAAGCCT	CGCTGCTGCC	240
CACTGGTCCC	AACGCCAGCA	ACACCTCTGA	TGGCCCCGAT	AACCTCACTT	CGGCAGGATC	300
ACCTCCTCGC	ACGGGGAGCA	TCTCCTACAT	CAACATCATC	ATGCCTTCGG	TGTTCGGCAC	360
CATCTGCCTC	CTGGGCATCA	TCGGGAACTC	CACGGTCATC	TTCGCGGTCTG	TGAAGAAGTC	420
CAAGCTGCAC	TGGTGCAACA	ACGTCCCCGA	CATCTTCATC	ATCAACCTCT	CGGTAGTAGA	480
TCTCCTCTTT	CTCCTGGGCA	TGCCCTTCAT	GATCCACCAG	CTCATGGGCA	ATGGGGTGTG	540
GCACTTTGGG	GAGACCATGT	GCACCCTCAT	CACGGCCATG	GATGCCAATA	GTCAGTTCAC	600
CAGCACCTAC	ATCCTGACCG	CCATGGCCAT	TGACCGCTAC	CTGGCCACTG	TCCACCCCAT	660
CTCTTCCACG	AAGTTCCGGA	AGCCCTCTGT	GGCCACCCTG	GTGATCTGCC	TCCTGTGGGC	720
CCTCTCCTTC	ATCAGCATCA	CCCCTGTGTG	GCTGTATGCC	AGACTCATCC	CCTTCCCAGG	780
AGGTGCAGTG	GGCTGCGGCA	TACGCCTGCC	CAACCCAGAC	ACTGACCTCT	ACTGGTTCAC	840
CCTGTACCAG	TTTTTCCTGG	CCTTTGCCCT	GCCTTTTGTG	GTCATCACAG	CCGCATACGT	900
GAGGATCCTG	CAGCGCATGA	CGTCCTCAGT	GGCCCCCGCC	TCCCAGCGCA	GCATCCGGCT	960
GCGGACAAAG	AGGGTGACCC	GCACAGCCAT	CGCCATCTGT	CTGGTCTTCT	TTGTGTGCTG	1020
GGCACCCCTAC	TATGTGCTAC	AGCTGACCCA	GTTGTCCATC	AGCCGCCCCGA	CCCTCACCTT	1080
TGTCTACTTA	TACAATGCGG	CCATCAGCTT	GGGCTATGCC	AACAGCTGCC	TCAACCCCTT	1140
TGTGTACATC	GTGCTCTGTG	AGACGTTCCG	CAAACGCTTG	GTCCTGTCGG	TGAAGCCTGC	1200
AGCCCAGGGG	CAGCTTCGCG	CTGTCAGCAA	CGCTCAGACG	GCTGACGAGG	AGAGGACAGA	1260
AAGCAAAGGC	ACCTGAACTA	GTT	12			
<210> 16			83			

CAAAAGCUG G	AGCUCCACC G	CGGUGGCGG C	CGC UCUAGC C	CACUAGUUC A	GGUGCCUUU G	6 0
CUUUCUGUC C	UCUCCUCGU C	AGCCGUCUG A	GCG UUGCUG A	CAGCGCGAA G	CUGCCCCUG G	1 2 0
GCUGCAGGC U	UCACCGACA G	GACCAAGCG U	UUG CGGAAC G	UCUCACAGA G	CACGAUGUA C	1 8 0
ACAAAGGGG U	UGAGGCAGC U	GUUGGCAUA G	CCC AAGCUGA	UGGCCGCAU U	GUAUAAGUA G	2 4 0
ACAAAGGUG A	GGGUCGGGC G	GCUGAUGGA C	AAC UGGGUC A	GCUGUAGCA C	AUAGUAGGG U	3 0 0
GCCCAGCAC A	CAAAGAAGA C	CAGACAGAU G	GCG AUGGCU G	UGC GG GUCA C	CCUCUUUGU C	3 6 0
CGCAGCCGG A	UGCUGCGCU G	GGAGGCGGG G	GCC ACUGAG G	ACGUCAUGC G	CUGCAGGAU C	4 2 0

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-226269

(P2001-226269A)

(43) 公開日 平成13年8月21日 (2001.8.21)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	キーワード(参考)
A 6 1 K 31/55		A 6 1 K 31/55	4 C 0 6 3
9/00		9/00	4 C 0 7 6
A 6 1 P 3/04		A 6 1 P 3/04	4 C 0 8 6
3/10		3/10	
5/04		5/04	

審査請求 未請求 請求項の数15 O L (全 88 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-46827(P2000-46827)

(22) 出願日 平成12年2月18日 (2000.2.18)

(71) 出願人 000002934

武田薬品工業株式会社

大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号

(72) 発明者 石原 雄二

茨城県つくば市二の宮1丁目12番30号 エ

ミネンス二の宮305

(72) 発明者 鈴木 伸宏

茨城県つくば市大字谷田部1077番地50

(72) 発明者 竹河 志郎

茨城県つくば市梅園2丁目5番地3 梅園

スクエアB棟305号

(74) 代理人 100114041

弁理士 高橋 秀一 (外1名)

最終頁に続く

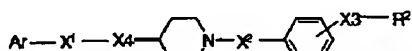
(54) 【発明の名称】 メラニン凝集ホルモン拮抗剤

(57) 【要約】

【課題】肥満症の予防・治療剤などとして有用なメラニン凝集ホルモン拮抗剤を提供する。

【解決手段】式(1)

【化1】

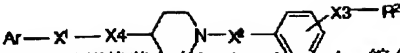


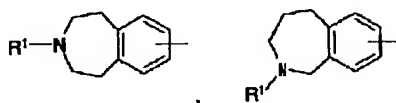
【式中、Arは置換基を有していてもよく、縮合していてもよい芳香環を；X¹は置換基を有していてもよく、主鎖の原子数が1ないし5である2価の鎖状基を；X⁴は結合手等を；X²は結合手等を；X³は結合手等を；R²は塩基性置換基を示す。】で表される化合物またはその塩を含有してなるメラニン凝集ホルモン拮抗剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】式(1)

【化1】


[式中、Arは置換基を有していてもよく、縮合していてもよい芳香環を示し；X¹は置換基を有していてもよく、主鎖の原子数が1ないし5である2価の鎖状基を示し；X⁴は結合手または置換基を有していてもよい2価の非環式炭化水素基を示し、X⁴はArと結合していてもよく、また、Arが置換基を有する場合には、X⁴は該置換基と結合していてもよく；X²は結合手、COまたは置換基を有していてもよい2価の非環式炭化水素基を示し；X³は結合手または置換基を有していてもよい2価の非環式炭化水素基を示し；R²は塩基性置換基を



【式中、R¹は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基または置換基を有していてもよい複素環基を示す】で表される基である請求項1記載の剤。

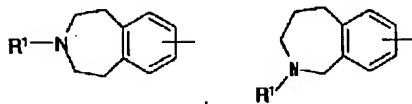
【請求項4】X¹がCOまたはOである請求項1記載の剤。

【請求項5】X⁴がC₁₋₃アルキレンである請求項1記載の剤。

【請求項6】X²がCOまたは(CH₂)_p（pは1ないし3の整数を示す）である請求項1記載の剤。

【請求項7】X³が結合手または(CH₂)_q（qは1ないし3の整数を示す）である請求項1記載の剤。

【請求項8】R²で示される塩基性置換基が、置換基を



【式中、R¹は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基または置換基を有していてもよい複素環基を示す】で表される基；X¹がCOまたはO；X⁴がC₁₋₃アルキレン；X²がCOまたはCH₂；X³が結合手またはCH₂；かつR²がジメチルアミノ、ジエチルアミノ、アミジノ、N-メチルアミジノ、4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリルまたは1-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリルである請求項1記載の剤。

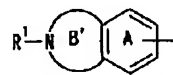
【請求項11】R¹が、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ、ニトロ、シアノおよびヒドロキシから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいC₇₋₁₆アラルキル基である請求項10記載の剤。

【請求項12】メラニン凝集ホルモンに起因する疾患の予防・治療剤である請求項1記載の剤。

示す。】で表される化合物またはその塩を含有してなるメラニン凝集ホルモン拮抗剤。

【請求項2】Arが式

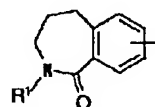
【化2】



【式中、R¹は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基または置換基を有していてもよい複素環基を；A環は置換基を有していてもよいベンゼン環を；B'環はオキシ基でさらに置換されていてもよい5ないし9員の含窒素複素環を示す】で表される基である請求項1記載の剤。

【請求項3】Arが式

【化3】



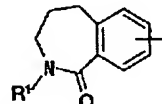
または

有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよい5ないし7員環状アミノ基、置換基を有していてもよいアミジノ基、置換基を有していてもよいグアニジノ基、または置換基を有していてもよい5ないし6員含窒素複素環基である請求項1記載の剤。

【請求項9】R²が、それぞれ1ないし2個のC₁₋₆アルキルで置換されていてもよいアミノ基、5ないし7員環状アミノ基、アミジノ基、または4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル基である請求項1記載の剤。

【請求項10】Arが式

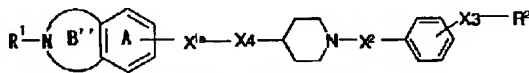
【化4】



または

【請求項13】式(Ia)

【化5】



【式中、R¹は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基または置換基を有していてもよい複素環基を示し；A環は置換基を有していてもよいベンゼン環を示し；B''環は1または2個のオキシ基でさらに置換された5ないし9員の含窒素複素環を示し；X¹はO、NR^{3a}、S、SO、SO₂、SO₂NR^{3a}、SO₂NHCONR^{3a}、SO₂NHC(=NH)NR^{3a}、CS、CR^{3a}R^{3b}、C=CR^{3a}R^{3b}、C=N-R^{3a}またはCONR^{3a}（ここで、R^{3a}およびR^{3b}はそれぞれ独立して、水素原子、シアノ基、ヒドロキシ基、アミノ基、C₁₋₆

アルキル基または C_{1-6} アルコキシ基を示す。)を示し; X^4 は結合手または置換基を有していてもよい2価の非環式炭化水素基を示し; X^4 はA環と結合していてもよく、また、A環が置換基を有する場合には、 X^4 は該置換基と結合していてもよく; X^2 は結合手、COまたは置換基を有していてもよい2価の非環式炭化水素基を示し; X^3 は結合手または置換基を有していてもよい2価の非環式炭化水素基を示し; R^2 は塩基性置換基を示す。]で表される化合物またはその塩。

【請求項14】請求項13記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬組成物。

【請求項15】請求項13記載の化合物のプロドラッグ。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、医薬、より詳しくは食欲抑制剤、肥満症の予防・治療剤などとして有用なメラニン凝集ホルモン拮抗剤に関する。また、本発明は、メラニン凝集ホルモン拮抗剤などとして有用な新規ピペリジン誘導体に関する。

【0002】

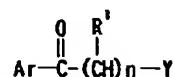
【従来の技術】摂食行動はヒトを含め、多くの生物にとって、欠くことのできない行為である。そのため、摂食行動に異常をきたすと正常な生命活動に狂いが生じ、疾患につながる場合が多い。近年、食事環境の変化に伴い、肥満が社会的な問題になりつつある。肥満はさらに糖尿病、高血圧、動脈硬化症などの生活習慣病の重大なリスクファクターであるだけでなく、体重増加がひざなどの関節に過度の負担を与えることにより、関節炎や疼痛をもたらすことも広く知られている。また、ダイエットブームなどにより、減量を望む潜在人口も多い。一方、遺伝的あるいはストレスなどの神経症などが原因で起きる過食症などの摂食障害も多数報告されている。そのため、肥満の予防・治療剤あるいは摂食抑制剤の開発研究が古くから活発に進められており、中枢性食欲抑制薬としてはマジンドール(mazindol)が市販されている。一方、レプチンに代表される食欲調節因子が最近数多く見出されつつあり、これらの食欲調節因子の働きを制御する新たな抗肥満薬あるいは食欲抑制薬の開発が進められている。なかでもメラニン凝集ホルモン(以下、MCHと略記することもある)は、視床下部由来のホルモンで、食欲亢進作用を有することが知られている。さらに、MCHノックアウトマウスは日常行動が正常であるにもかかわらず、正常マウスと比べて、摂食量が有意に減少し、かつ体重も軽いことが報告されている[ネイチャー(Nature)、396巻、670頁、1998年]。

【0003】ピペリジン誘導体としては、例えばコリンエステラーゼまたはアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有する以下の化合物が報告されている。

1) EP-A-607864 (特開平7-20684

5)に記載の下式化合物またはその塩。

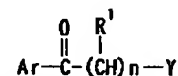
【化6】



【式中、Arは少なくとも一つの複素環が縮合した三環式縮合ベンゼン環基であって、置換基を有していてもよく、nは2ないし10の整数を示し、 R^1 は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基であって、nの繰返しにおいて異なってもよく、Yはそれぞれ置換基を有していてもよい4-ピペリジニル基、1-ピペリジニル基または4-ベンジル-1-ピペリジニル基を示す]

具体例としては、8-[3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-オキシプロピル]-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン、1-(1,2,2a,3,4,5-ヘキサヒドロベンズ[c,d]インドール-6-イル)-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-プロパノンなどが記載されている。
2) EP-A-655451 (特開平7-309835)に記載の下式化合物またはその塩。

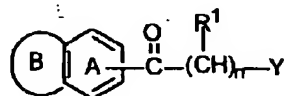
【化7】



【式中、Arは置換基を有していてもよい四環式縮合複素環基を示し、nは1ないし10の整数を示し、 R^1 は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基であって、nの繰返しにおいて異なってもよく、Yはそれぞれ置換基を有していてもよいアミノ基または含窒素飽和複素環基を示す]

具体例として、3-[3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-オキシプロピル]-7,11b,12,13-テトラヒドロ-5H-イソインドロ[2,1-b][2]ベンズアゼピン-7-オン、2-[1-オキシ-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]]-4,5,7a,8,9,10,11,11a-オクタヒドロ-6H-ピリド[3,2,1-jk]カルバゾール-6-オンなどが記載されている。
3) EP-A-567090 (特開平6-206875)に記載の下式化合物またはその塩。

【化8】



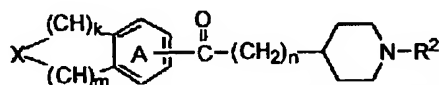
【式中、A環はさらに置換基を有していてもベンゼン環を、B環は同一または異なるヘテロ原子を2個以上含む非芳香性複素環であって、置換基を有していてもよく、

R¹は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基であつて、nの繰返しにおいて異なつていてもよく、Yは置換基されていてもよいアミノ基または置換基されていてもよい含窒素飽和複素環基を、nは1ないし10の整数を示す]

具体例として、3-[1-(フェニルメチル)ピペリジン-4-イル]-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-ベンズオキサゼピン-7-イル)-1-プロパノンなどが記載されている。

4) EP-A-487071 (特開平5-140149)に記載の下式化合物またはその塩。

【化9】

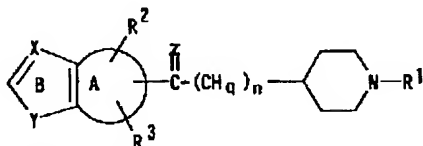


〔式中、XはR¹-N< (R¹は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよいアシル基を示す)、酸素原子または硫黄原子を示し、R²は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環を、kは0〜3の整数を、mは1〜8の整数を、nは1〜6の整数を示す〕

具体例として、3-[1-(フェニルメチル)ピペリジン-4-イル]-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-1-プロパノン、3-[1-(フェニルメチル)ピペリジン-4-イル]-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-8-イル)-1-プロパノンなどが記載されている。

5) WO 93/07140に記載の下式化合物またはその塩。

【化10】



〔式中、環Aはベンゾ、チエノ、ピリド、ピラジノ、ピリミド、フラノ、セレノ、ピロロ、チアゾロまたはイミダゾロを示し、R¹は、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシおよびハロゲンから選ばれる置換基を1ないし2個それぞれ有していてもよいフェニル、フェニル-C₁₋₆アルキル、シンナミルまたはヘテロアリアルメチル(該ヘテロアリアルとしては、イミダゾロ、チアゾロ、チエノ、ピリドまたはイソオキサゾロ等を示す)を示し、R²およびR³はそれぞれ、i) 水素原子、ii) C₁₋₆アルコキシまたはiii) フッ素、ベンジルオキシ、ヒドロキシ、フェニル、ベンジル、ハロゲン、ニトロ、シアノおよび式: CO₂R⁴、CONHR⁴、NR⁴R⁵、NR⁴CO R⁵またはSO_pCH₂Ph (式中、R⁴およびR⁵はそれぞれ、水素原子またはC₁₋₆アルキルを示すか、NR⁴R

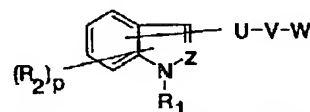
⁵のR⁴およびR⁵は、隣接する窒素原子と共に窒素原子を少なくとも1個含む4ないし8員環(環の他の構成原子は炭素、酸素または窒素)を形成、NR⁴COR⁵のR⁴およびR⁵は隣接する窒素原子および炭素原子と共に4ないし8員ラクタム環を形成、およびpは0、1または2を示す)で表される基から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいC₁₋₆アルキルを示し、またはR²およびR³は隣接する炭素原子と共に5ないし6員環

(環の構成原子は、炭素、窒素および酸素から選られ、例えばメチレンジオキシ、エチレンジオキシまたはラクタム環が挙げられる)を形成、Xは窒素またはCHを示し、Yは酸素、硫黄またはNR⁶を示し、R⁶はi) 水素原子、ii) C₁₋₆アルキル、iii) COC₁₋₆アルキルまたはiv) C₁₋₄アルキルを1ないし5個有していてもよいSO₂-フェニルを示し、nは1ないし4の整数を示し、qはそれぞれ1または2を示し、Zは酸素または硫黄を示す]

具体例としては、1-(2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-プロパノン、1-(6-メチルベンゾ[b]チエ-2-イル)-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-プロパノン、1-(6-メチルインドール-2-イル)-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-プロパノンなどが記載されている。

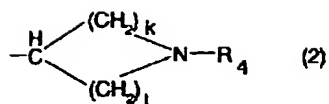
6) EP-A-562832 (特開平6-41070)に記載の下式化合物またはその塩。

【化11】



〔式中、R₁およびR₂は、それぞれ水素原子、下記置換基群Aより選択された基、または下記置換基群Aより選択された1ないし3個の置換基(同一又は異なつて)をそれぞれ有していてもよいアリール基、アラルキル基、アラルキルオキシカルボニル基、アリールアミノ基、アリールアミノアルキル基、複素環基、複素環アルキル基もしくは複素環アミノアルキル基; pは1ないし3の整数を示す。; Uは式: -CO- または -CH(O R₃)- で表わされる基(式中、R₃は水素原子または水酸基の保護基を示す); Vは式: -(CH=CH)m-(CH₂)n- で表わされる基(式中、mは0ないし2、nは0ないし7の整数を示す。但し、mおよびnが同時に0であることはない); Wは環内窒素原子上にVと結合点を有する含窒素複素環基、式

【化12】



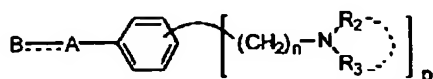
で表わされる基（式中、kおよびlは同一又は異なって1ないし4、R₄は後記のR₅およびR₆と同意義を有する）；前記一般式（2）において、環アルキレン基が5ないし6員環を形成するとき、該5ないし6員環中のエチレン基と1ないし2個のベンゼン環が縮合してなる基、又は式：-NR₅R₆で表わされる基（式中、R₅およびR₆はそれぞれ、水素原子、下記置換基群Aより選択される基、または下記置換基群Aより選択された1ないし3個の置換基（同一又は異なって）をそれぞれ有していてもよいアリール基、アリールカルボニル基、アラールキル基、複素環基もしくは複素環アルキル基を示す。）を示す。

置換基群A：低級アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、複素環基、アラールキル基、ハロゲン原子、アミノ基、低級アルキルアミノ基、アリールアミノ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノアルキル基、低級アルキルアミノアルキル基、ニトロ基、シアノ基、スルフォニル基、低級アルキルスルフォニル基、ハロゲンアルキルスルフォニル基、低級アルカノイル基、アリールカルボニル基、アリールアルカノイル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ハロゲン低級アルキル基、N-低級アルキニル、N-シアノアミノ基、N-低級アルキニルおよびN-メチルアミノメチル基]

具体例としては、1-メチル-3-[3-(1-ベンジル-4-ピペリジル)プロピオニル]インドール、1-メチル-3-[3-[1-(3-フルオロベンジル)-4-ピペリジル]プロピオニル]-5-フルオロインドール、1-メチル-3-[3-[1-(2-クロロベンジル)-4-ピペリジル]プロピオニル]インダゾールなどが記載されている。

7) EP-A-0378207に記載の下式化合物またはその塩。

【化13】



【式中、Bは置換されていてもよい飽和又は不飽和の5～7員アザ複素環状基を示し、Aは結合手又は炭化水素残基、オキシ基もしくはヒドロキシ基で置換されていてもよいアルキレン基又はアルケニレン基を示し、 \cdots は単結合もしくは二重結合を示し（但し、Aが結合手を表すときは、 \cdots は単結合を表す）、R₂およびR₃はそれぞれ独立して水素原子もしくは置換基を有していてもよい炭化水素残基を示すか（但し、同時に水素原子ではない）又は、隣接する窒素原子とともに環状ア

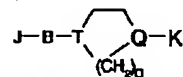
ミノ基を形成してもよく、nは0、1又は2を示し、pは1又は2を示す]

具体例として、3-[1-(フェニルメチル)ピペリジン-4-イル]-1-[4-(ピロリジン-1-イル)フェニル]-1-プロパノン、1-[4-(N,N-ジメチルアミノ)フェニル]-3-[1-(フェニルメチル)ピペリジン-4-イル]-1-プロパノンなどが記載されている。

8) EP-A-296560（特開昭64-7915

1）に記載の下式化合物またはその塩。

【化14】



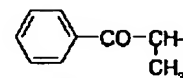
【式中、Jは（a）置換若しくは無置換の次に示す基；

（1）フェニル基、（2）ピリジル基、（3）ピラジリル基、（4）キノリル基、（5）シクロヘキシル基、

（6）キノキサリル基または（7）フリル基、（b）フェニル基が置換されていてもよい次の群から選択された一価または二価の基；（1）インダニル、（2）インダノニル、（3）インデニル、（4）インデノニル、

（5）インダンジオニル、（6）テトラロニル、（7）ベンズスベロニル、（8）インダノリル、（9）式

【化15】

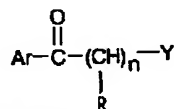


で示される基、（c）環状アミド化合物から誘導される一価の基、（d）低級アルキル基、または（e）式R₁-CH=CH-（式中、R₁は水素原子または低級アルコキシカルボニル基を意味する）で示される基を意味する。Bは式-(CHR₂)_n-で示される基、式-CO-(CHR₂)_n-で示される基、式-NR₃-(CHR₂)_n-（式中、R₃は水素原子、低級アルキル基、アシル基、低級アルキルスルホニル基、置換されていてもよいフェニル基またはベンジル基を意味する）で示される基、式-CO-NR₄-(CHR₂)_n-（式中、R₄は水素原子、低級アルキル基またはフェニル基を意味する）で示される基、式-CH=CH-(CHR₂)_n-で示される基、式-O-COO-(CHR₂)_n-で示される基、式-O-CO-NH-(CHR₂)_n-で示される基、式-NH-CO-(CHR₂)_n-で示される基、式-CH₂-CO-NH-(CHR₂)_n-で示される基、式-(CH₂)₂-CO-NH-(CHR₂)_n-で示される基、式-C(OH)H-(CHR₂)_n-で示される基（以上の式中、nは0または1～10の整数を意味する。R₂は式-(CHR₂)_n-で示されるアルキレン基が置換基を持たないか、または1つまたは1つ以上のメチル基を有しているような形で水素原子またはメチル基を意味する）、式=(CH-CH=CH)b-（式中、bは1

～3の整数を意味する)で示される基、式 $=CH-(CH_2)_c-$ (式中、cは0または1～9の整数を意味する)で示される基、式 $=(CH-CH)_d-$ (式中、dは0または1～5の整数を意味する)で示される基、式 $-CO-CH=CH-CH_2-$ で示される基、式 $-CO-CH_2-C(OH)H-CH_2-$ で示される基、式 $-C(CH_3)H-CO-NH-CH_2-$ で示される基、式 $-CH=CH-CO-NH-(CH_2)_2-$ で示される基、式 $-NH-$ で示される基、式 $-O-$ で示される基、式 $-S-$ で示される基、ジアルキルアミノアルキルカルボニル基または低級アルコキシカルボニル基を意味する。Tは窒素原子または炭素原子を意味する。Qは窒素原子、炭素原子または式 $>N \rightarrow O$ で示される基を意味する。Kは水素原子、置換若しくは無置換のフェニル基、フェニル基が置換されてもよいアリールアルキル基、フェニル基が置換されていてもよいシンナミル基、低級アルキル基、ピリジルメチル基、シクロアルキルアルキル基、アダマンタンメチル基、フリルメチル基、シクロアルキル基、低級アルコキシカルボニル基またはアシル基を意味する。qは1～3の整数を意味する。式中、 $\cdot \cdot \cdot$ は単結合もしくは二重結合を意味する。] 具体例として、1-ベンジル-4-[(5, 6-ジメトキシ-1-インダノン) -2-イル]メチルピペリジン、 $N-[4'-(1'-ベンジルピペリジル)エチル]-2-キノキサリンカルボン酸アミド$ 、 $4-[4'-(N-ベンジル)ピペリジル]-p$ -メトキシブチロフェノン、 $1-[4'-(1'-ベンジルピペリジン)エチル]-1, 2, 3, 4$ -テトラヒドロ-5H-1-ベンツアゼピン-2-オンなどが記載されている。また、ピペリジン誘導体としては、例えば熟産促進作用を有する以下の化合物が報告されている。

9) WO 98/46590に記載の下式化合物またはその塩。

【化16】



[式中、Arは置換基を有していてもよく、縮合していてもよいフェニル基を示し、nは1ないし10の整数を示し、Rは水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基であって、nの繰返しにおいて異なってもよく、またRがArまたはArの置換基と結合していてもよく、Yは置換基を有していてもよいアミノ基または置換基を有していてもよい含窒素飽和複素環基を示す。]

具体例として、3-[[4-[4-[3-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンツアゼピン-7-イル]-4-オキシブチル]-1-ピペリジン]メチル]-1-ベンゼンカルボキシイミダミドや4-1

-[[3-(4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル)フェニル]メチル]-4-ピペリジン]-1-[3-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンツアゼピン-7-イル]-1-ブタノンなどが記載されている。しかしながら、上記化合物がメラニン凝集ホルモン拮抗剤として有用であるとの報告はなされていない。

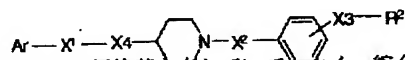
【0004】

【発明が解決しようとする課題】MCHの拮抗薬は優れた食欲抑制薬あるいは抗肥満薬になると期待されるが、未だMCH拮抗作用を有する化合物、特に非ペプチド化合物は知られていない。このような状況下、食欲抑制剤あるいは肥満症の予防・治療剤などとして有用であり、経口吸収性に優れ、かつ安全なメラニン凝集ホルモン拮抗剤の開発が切望されている。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、このような現状に鑑み、メラニン凝集ホルモン(MCH)拮抗作用を有する化合物について鋭意検討した結果、ピペリジン環の1位と4位それぞれに、特異な化学構造を有する異なる側鎖が置換した、式

【化17】

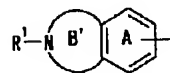


[式中、Arは置換基を有していてもよく、縮合していてもよい芳香環を示し；X¹は置換基を有していてもよく、主鎖の原子数が1ないし5である2価の鎖状基を示し；X⁴は結合手または置換基を有していてもよい2価の非環式炭化水素基を示し、X⁴はArと結合していてもよく、また、Arが置換基を有する場合には、X⁴は該置換基と結合していてもよく；X²は結合手、COまたは置換基を有していてもよい2価の非環式炭化水素基を示し；X³は結合手または置換基を有していてもよい2価の非環式炭化水素基を示し；R²は塩基性置換基を示す。]で表される化合物またはその塩(以下、化合物(I)と略記することがある)が優れたMCH拮抗作用を有するなど、医薬として優れた性質を示すことを見出し、これに基づいて本発明を完成した。すなわち、本発明は、

1) 化合物(I)を含有してなるメラニン凝集ホルモン拮抗剤；

2) Arが式

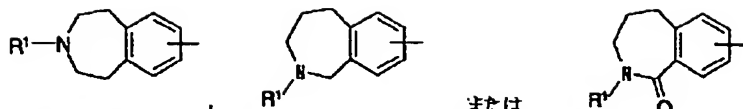
【化18】



[式中、R¹は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基または置換基を有していてもよい複素環基を；A環は置換基を有していてもよいベンゼン環を；B'環はオキシ基でさらに置換されていてもよい5ないし9員の含窒素複素環を示す]で表される基である

前記1)記載の剤；

3) Arが式



〔式中、R¹は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基または置換基を有していてもよい複素環基を示す〕で表される基である前記1)記載の剤；

4) X¹がCOまたはOである前記1)記載の剤；

5) X⁴がC₁₋₃アルキレンである前記1)記載の剤；

6) X²がCOまたは(CH₂)_p (pは1ないし3の整数を示す)である前記1)記載の剤；

7) X³が結合手または(CH₂)_q (qは1ないし3の整数を示す)である前記1)記載の剤；

8) R²で示される塩基性置換基が、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよい5ないし

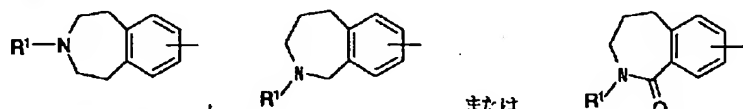
【化19】

7員環状アミノ基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいグアニジノ基、または置換基を有していてもよい5ないし6員含窒素複素環基である前記1)記載の剤；

9) R²が、それぞれ1ないし2個のC₁₋₆アルキルで置換されていてもよいアミノ基、5ないし7員環状アミノ基、アミノ基、または4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル基である前記1)記載の剤；

10) Arが式

【化20】



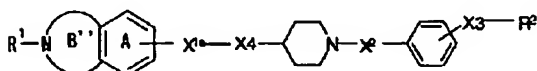
〔式中、R¹は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基または置換基を有していてもよい複素環基を示す〕で表される基；X¹がCOまたはO；X⁴がC₁₋₃アルキレン；X²がCOまたはCH₂；X³が結合手またはCH₂；かつR²がジメチルアミノ、ジエチルアミノ、アミノ、N-メチルアミノ、4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリルまたは1-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリルである前記1)記載の剤；

11) R¹が、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ、ニトロ、シアノおよびヒドロキシから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいC₇₋₁₆アルキル基である前記10)記載の剤；

12) メラニン凝集ホルモンに起因する疾患の予防・治療剤である前記1)記載の剤；

13) 式(Ia)

【化21】



〔式中、R¹は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基または置換基を有していてもよい複素環基を示し；A環は置換基を有していてもよいベンゼン環を示し；B'環は1または2個のオキシ基でさらに置換された5ないし9員の含窒素複素環を示し；X^{1a}はO、NR^{3a}、S、SO、SO₂、SO₂NR^{3a}、SO₂NHCONR^{3a}、SO₂NHC(=NH)NR^{3a}、CS、CR^{3a}R^{3b}、C=CR^{3a}R^{3b}、C=N-R^{3a}またはCONR^{3a} (ここで、R^{3a}およびR^{3b}はそれぞれ独立して、

水素原子、シアノ基、ヒドロキシ基、アミノ基、C₁₋₆アルキル基またはC₁₋₆アルコキシ基を示す。)を示し；X⁴は結合手または置換基を有していてもよい2価の非環式炭化水素基を示し、X⁴はA環と結合していてもよく、また、A環が置換基を有する場合には、X⁴は該置換基と結合していてもよく；X²は結合手、COまたは置換基を有していてもよい2価の非環式炭化水素基を示し；X³は結合手または置換基を有していてもよい2価の非環式炭化水素基を示し；R²は塩基性置換基を示す。〕で表される化合物またはその塩(以下、化合物(Ia)と略記することがある)；

14) 化合物(Ia)を含有してなる医薬組成物；

15) 化合物(Ia)のプロドラッグなどに関する。

【0006】Arで示される「置換基を有していてもよく、縮合していてもよい芳香環」における「置換基」としては、例えば、(i) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基、(ii) ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、(iii) C₁₋₃アルキレンジオキシ基(例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、(iv) ニトロ基、(v) シアノ基、(vi) ヒドロキシ基、(vii) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基、(viii) C₃₋₆シクロアルキル基(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど)、(ix) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ基、(x) アミノ基、(xi) モノ-C₁₋₆アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノなど)、(xii) ジ-C₁₋₆アルキルアミノ基(例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなど)、(xiii) 5ないし7員環状アミ

ノ基、(xiv) C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基 (例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチルアミノなど)、(xv) C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基 (例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、プロピルスルホニルアミノなど)、(xvi) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基 (例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソブトキシカルボニルなど)、(xvii) カルボキシ基、(xviii) C_{1-6} アルキル-カルボニル基 (例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニルなど)、(xix) C_{3-6} シクロアルキル-カルボニル (例えば、シクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニルなど)、(xx) カルバモイル基、(xxi) モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基 (例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、ブチルカルバモイルなど) (xxii) ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基 (例えば、ジエチルカルバモイル、ジブチルカルバモイルなど)、(xxiii) C_{1-6} アルキルスルホニル基 (例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニルなど)、(xxiv) C_{3-6} シクロアルキルスルホニル (例えば、シクロペンチルスルホニル、シクロヘキシルスルホニルなど)、(xxv) C_{6-14} アリール基 (例、フェニル、ナフチルなど)、(xxvi) モノ- C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキル基 (例えばベンジル、フェニルエチルなどのモノ-フェニル- C_{1-6} アルキル基など)、(xxvii) ジ- C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキル基 (例えば、ジフェニルメチル、ジフェニルエチルなどのジ-フェニル- C_{1-6} アルキル基など)、(xxviii) モノ- C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基 (例えばフェニルメチルカルボニルオキシ、フェニルエチルカルボニルオキシなどのモノ-フェニル- C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基など)、(xxix) ジ- C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基 (例えば、ジフェニルメチルカルボニルオキシ、ジフェニルエチルカルボニルオキシなどのジ-フェニル- C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基など)、(xxx) C_{6-14} アリールオキシ基 (例、フェノキシなど)、(xxxi) モノ- C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキル-カルボニル基 (例えばフェニルメチルカルボニル、フェニルエチルカルボニルなどのモノ-フェニル- C_{1-6} アルキル-カルボニル基など)、(xxxii) ジ- C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキル-カルボニル基 (例えば、ジフェニルメチルカルボニル、ジフェニルエチルカルボニルなどのジ-フェニル- C_{1-6} アルキル-カルボニル基など)、(xxxiii) C_{6-14} アリール-カルボニル基 (例、ベンゾイルなど)、(xxxiv) C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル基 (例、フェノキシカルボニルなど)、(xxxv) C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基 (例えば、フェニル-メチルカル

バモイル、フェニル-エチルカルバモイルなどのフェニル- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基など)、(xxxvi) C_{6-14} アリール-カルバモイル基 (例、フェニルカルバモイルなど)、(xxxvii) C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基 (例えば、フェニル-メチルカルボニルアミノ、フェニル-エチルカルボニルアミノなどのフェニル- C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基など)、(xxxviii) C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキルアミノ (例えば、フェニル-メチルアミノ、フェニル-エチルアミノなどのフェニル- C_{1-6} アルキルアミノ基など)、(xxxix) C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキルスルホニル基 (例えば、フェニル-メチルスルホニル、フェニル-エチルスルホニルなどのフェニル- C_{1-6} アルキルスルホニル基など)、(xxxx) C_{6-14} アリールスルホニル基 (例、フェニルスルホニルなど)、(xxxxi) C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキルスルフィニル基 (例えば、フェニル-メチルスルフィニル、フェニル-エチルスルフィニルなどのフェニル- C_{1-6} アルキルスルフィニル基など)、(xxxixii) C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基 (例えば、フェニル-メチルスルホニルアミノ、フェニル-エチルスルホニルアミノなどのフェニル- C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基など)、(xxxixiii) C_{6-14} アリールスルホニルアミノ基 (例、フェニルスルホニルアミノなど) などが挙げられる。

【0007】前記「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基」としては、例えば、1ないし3個のハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など) を有していてもよい C_{1-6} アルキル基 (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど) などが挙げられ、具体例としては、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、プロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5, 5, 5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6, 6, 6-トリフルオロヘキシルなどが挙げられる。前記「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基」としては、例えば、1ないし3個のハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など) を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基 (例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシなど) などが挙げられ、具体例としては、例えばメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4, 4, 4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブ

トキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどが挙げられる。前記「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ基」としては、例えば、1ないし3個のハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）を有していてもよいC₁₋₆アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオなど）などが挙げられ、具体例としては、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4, 4, 4-トリフルオロブチルチオ、イソブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオなどが挙げられる。

【0008】前記「5ないし7員環状アミノ基」としては、例えば、1個の窒素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子などから選ばれるヘテロ原子を1ないし3個有していてもよい5ないし7員環状アミノ基などが挙げられ、具体例としては、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノなどが挙げられる。

【0009】前記「C₆₋₁₄アリール基」、「モノ-C₆₋₁₄アリール-C₁₋₆アルキル基」、「ジ-C₆₋₁₄アリール-C₁₋₆アルキル基」、「モノ-C₆₋₁₄アリール-C₁₋₆アルキル-カルボニルオキシ基」、「ジ-C₆₋₁₄アリール-C₁₋₆アルキル-カルボニルオキシ基」、「C₆₋₁₄アリールオキシ基」、「モノ-C₆₋₁₄アリール-C₁₋₆アルキル-カルボニル基」、「ジ-C₆₋₁₄アリール-C₁₋₆アルキル-カルボニル基」、「C₆₋₁₄アリール-カルボニル基」、「C₆₋₁₄アリールオキシ-カルボニル基」、「C₆₋₁₄アリール-C₁₋₆アルキル-カルバモイル基」、「C₆₋₁₄アリール-カルバモイル基」、「C₆₋₁₄アリール-C₁₋₆アルキル-カルボニルアミノ基」、「C₆₋₁₄アリール-C₁₋₆アルキルアミノ」、「C₆₋₁₄アリール-C₁₋₆アルキルスルホニル基」、「C₆₋₁₄アリールスルホニル基」、「C₆₋₁₄アリール-C₁₋₆アルキルスルフィニル基」、「C₆₋₁₄アリール-C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基」および「C₆₋₁₄アリールスルホニルアミノ基」は、さらに、例えば、C₁₋₆アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど）、C₁₋₆アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシなど）、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ヒドロキシ、C₆₋₁₄アリール-C₁₋₆アルキルオキシ（例、ベンジルオキシなど）、アミノ、モノ-C₁₋₆アルキルアミノ（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノなど）、ジ-C₁₋₆アルキルアミノ（例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなど）、ニトロ、C₁₋₆アルキル-カルボニル（例えば、

メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニルなど）、C₆₋₁₄アリール-カルボニル（例、ベンゾイルなど）などから選ばれた1ないし4個の置換基を有していてもよい。

【0010】Arで示される「置換基を有していてもよく、縮合していてもよい芳香環」における「置換基」は、好ましくは、(i) アミノ基、(ii) モノ-C₁₋₆アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノなど）、(iii) ジ-C₁₋₆アルキルアミノ基（例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなど）、(iv) 1個の窒素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子などから選ばれるヘテロ原子を1ないし3個有していてもよい5ないし7員環状アミノ基（例えば、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノなど）、(v) C₁₋₆アルキル-カルボニルアミノ基（例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノなど）、(vi) C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基（例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、プロピルスルホニルアミノなど）、(vii) C₆₋₁₄アリール-C₁₋₆アルキルアミノ（例えば、フェニル-メチルアミノ、フェニル-エチルアミノなどのフェニル-C₁₋₆アルキルアミノなど）、(viii) C₆₋₁₄アリール-C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基（例えば、フェニル-メチルスルホニルアミノ、フェニル-エチルスルホニルアミノなどのフェニル-C₁₋₆アルキルスルホニルアミノなど）、(ix) C₆₋₁₄アリールスルホニルアミノ基（例、フェニルスルホニルアミノなど）、(x) ハロゲン原子（例えば、フルオロ、クロルなど）、(xi) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基（例えば、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、トリフルオロメチルなど）、(xii) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、tert-ブトキシ、トリフルオロメトキシなど）などである。なかでも、ジ-C₁₋₆アルキルアミノ基（例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなど）、1個の窒素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子などから選ばれるヘテロ原子を1ないし3個有していてもよい5ないし7員環状アミノ基（例えば、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノなど）などが好ましい。

【0011】Arで示される「置換基を有していてもよく、縮合していてもよい芳香環」における「芳香環」としては、例えば、ベンゼン環、5または6員芳香族複素環などが挙げられる。該「5または6員芳香族複素環」としては、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子などから選ばれるヘテロ原子を1ないし3個含む5または6員芳香族複素環などが挙げられる。具体的には、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、イミダゾール、フラン、チオフェン、ピロール、ピラゾール、1, 2, 3-トリア

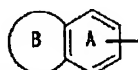
ゾール、オキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イソオキサゾールなどが挙げられる。Arにおける「芳香環」は、好ましくはベンゼン環である。

【0012】Arで示される「置換基を有していてもよく、縮合していてもよい芳香環」において、「芳香環」が縮合する例としては、例えば、(1) 芳香環と置換基を有していてもよい単環式複素環とが縮合する場合、

(2) 芳香環と置換基を有していてもよい2環式複素環とが縮合する場合、あるいは芳香環と同一または異なる2種の単環(但し、少なくとも一方の環が単環式複素環である)とが縮合する場合、(3) 芳香環と置換基を有していてもよい3環式複素環とが縮合する場合などが挙げられる。

【0013】上記(1)に関し、芳香環(好ましくはベンゼン環)と置換基を有していてもよい単環式複素環とが縮合する場合の具体例としては、例えば、式

【化22】



〔式中、A環は置換基を有していてもよいベンゼン環を、B環は置換基を有していてもよい複素環を示す〕で表される基などが挙げられる。A環で示される「置換基を有していてもよいベンゼン環」における置換基としては、前記Arで示される「置換基を有していてもよく、縮合していてもよいベンゼン環」において例示した「置換基」が挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし3個である。B環で示される「置換基を有していてもよい複素環」における「複素環」としては、例えば、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む4ないし14員(好ましくは5ないし9員)の芳香族または非芳香族複素環などが挙げられる。具体的には例えば、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、イミダゾール、フラン、チオフェン、ジヒドロピリジン、ジアゼピン、オキサゼピン、ピロリジン、ピペリジン、ヘキサメチレンイミン、ヘプタメチレンイミン、テトラヒドロフラン、ピペラジン、ホモピペラジン、テトラヒドロオキサゼピン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、ピラゾール、1, 2, 3-トリアゾール、オキサゾール、オキサゾリジン、チアゾール、チアゾリジン、イソオキサゾール、イミダゾリンなどが挙げられる。このうち、1個のヘテロ原子あるいは同一または異なる2個のヘテロ原子を含む5ないし9員の非芳香族複素環(例えば、ピロリジン、ピペリジン、ヘキサメチレンイミン、ヘプタメチレンイミン、テトラヒドロフラン、ピペラジン、ホモピペラジン、テトラヒドロオキサゼピン、モルホリン、チオモルホリンなど)などが好ましい。特に、①例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1個のヘテロ原子を含有する非芳香族複素環、②1個の窒素原子と窒素原子、酸素原子および

硫黄原子から選ばれる1個のヘテロ原子とを含有する非芳香族複素環などが好ましい。

【0014】B環で示される「置換基を有していてもよい複素環」における「置換基」としては、例えば(i) ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、(ii) ニトロ基、(iii) シアノ基、(iv) オキソ基、(v) ヒドロキシ基、(vi) C_{1-6} アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、sec-ブチルなど)(vi i) C_{1-6} アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、ブチルオキシなど)、(viii) C_{1-6} アルキルチオ基(例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオなど)、(ix) アミノ基、(x) モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノなど)、(xi) ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基(例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなど)、(xii) 例えば炭素原子と1個の窒素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子などから選ばれるヘテロ原子を1ないし3個有していてもよい5ないし7員環状アミノ基(例えば、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリンなど)、(xiii) C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基(例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノなど)、(xiv) C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基(例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど)、(xv) C_{1-6} アルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニルなど)、(xvi) カルボキシ基、(xvii) C_{1-6} アルキルカルボニル基(例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、プロピルカルボニルなど)、(xviii) カルバモイル基、(ix) モノ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基(例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど)、(xx) ジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基(例えば、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイルなど)、(xxi) C_{1-6} アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニルなど)などが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。該置換基は、好ましくはオキソ基、 C_{1-6} アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、sec-ブチルなど)などであり、とりわけ、オキソ基などが好ましい。

【0015】B環が、環構成原子として窒素原子を有する場合、例えば、B環は環中に式

$>N-R^1$

〔式中、 R^1 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基または置換基を有していてもよい複素環基を示す〕で表される基を有していてもよい。 R^1 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」に

における「炭化水素基」としては、例えば以下に例示する炭化水素基、すなわちアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アリール基、アラルキル基、これらの基の組み合わせによって得られる基などが挙げられる。該炭化水素における炭化水素数は、好ましくは1ないし16である。

(1) アルキル基 (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、sec-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどの C_{1-6} アルキル基など)

(2) アルケニル基 (例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、sec-ブテニルなどの C_{2-6} アルケニル基など)

(3) アルキニル基 (例えば、プロパルギル、エチニル、ブチニル、1-ヘキシニルなどの C_{2-6} アルキニル基など)

(4) シクロアルキル基 (例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどの C_{3-6} シクロアルキル基など)

(5) 架橋環式 C_{8-14} 飽和炭化水素基 (例えば、ビスシクロ[3.2.1]オクト-2-イル、ビスシクロ[3.3.1]ノン-2-イル、アダマンタン-1-イルなどの架橋環式 C_{8-14} 飽和炭化水素基)

(6) アリール基 (例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、ピフェニル、2-インデニル、2-アンスリルなどの C_{6-14} アリール基など、好ましくはフェニル基など)

(7) アラルキル基 (例えば、ベンジル、フェニルエチル、フェニルプロピル、フェニルブチル、フェニルペンチル、フェニルヘキシルなどのフェニル- C_{1-10} アルキル； α -ナフチルメチルなどのナフチル- C_{1-6} アルキル；ジフェニルメチル、ジフェニルエチルなどのジフェニル- C_{1-3} アルキルなどの C_{7-16} アラルキル基など)

(8) アリール-アルケニル基 (例えばスチリル、シンナミル、4-フェニル-2-ブテニル、4-フェニル-3-ブテニルなどのフェニル- C_{2-12} アルケニルなどの C_{6-14} アリール- C_{2-12} アルケニル基など)

(9) アリール- C_{2-12} アルキニル基 (例えば、フェニルエチニル、3-フェニル-2-プロピニル、3-フェニル-1-プロピニルなどのフェニル- C_{2-12} アルキニルなどの C_{6-14} アリール- C_{2-12} アルキニル基など)

(10) シクロアルキル-アルキル基 (例えば、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘプチルメチル、シクロプロピルエチル、シクロブチルエチル、シクロペンチルエチル、シクロヘキシルエチル、シクロヘプチルエチル、シクロプロピルプロピル、シクロブチルプロピル、シクロペンチルプロピル、シクロヘキシルプロピル、シクロヘプチルプロピル、シクロプロピルブチル、シクロブチルブチル、シクロペンチルブチル、シクロヘ

キシルブチル、シクロヘプチルブチル、シクロプロピルペンチル、シクロブチルペンチル、シクロペンチルペンチル、シクロヘキシルペンチル、シクロヘプチルペンチル、シクロプロピルヘキシル、シクロブチルヘキシル、シクロペンチルヘキシル、シクロヘキシルヘキシルなどの C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-6} アルキル基など)

(11) アリール-アリール- C_{1-10} アルキル基 (例えば、ビフェニルメチル、ビフェニルエチルなどの C_{6-14} アリール- C_{6-14} アリール- C_{1-10} アルキル基など) R^1 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」は、好ましくは、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{7-16} アラルキルなどである。なかでも、 C_{7-10} アラルキル基 (例えば、ベンジル、フェニルエチル、フェニルプロピルなどのフェニル- C_{1-4} アルキルなど) などが好ましい。

【0016】 R^1 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「置換基」としては、例えば、

(i) ハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、(ii) ニトロ基、(iii) シアノ基、(iv) オキシ基、(v) ヒドロキシ基、(vi) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、(vii) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、(viii) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、(ix) アミノ基、(x) モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基 (例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノなど)、(xi) ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基 (例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなど)、(xii) 5ないし7員環状アミノ基、(xiii) C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基 (例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノなど)、(xiv) C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基 (例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど)、(xv) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基 (例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニルなど)、(xvi) カルボキシ基、(xvii) C_{1-6} アルキル-カルボニル基 (例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、プロピルカルボニルなど)、(xviii) カルバモイル基、(xix) モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基 (例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど)、(xx) ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基 (例えば、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイルなど)、(xxi) C_{1-6} アルキルスルホニル基 (例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニルなど)、(xxii) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルキル基 (例えば、メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、tert-ブトキシカルボニルメチル、メトキシカルボニルエチル、エトキシカルボニルエチル、メトキシカルボニル (ジメチル) メチル、エトキシカルボニル (ジメチル) メチル、tert-ブトキシカルボニル (ジメチル) メチルなど)、(xxiii) カルボキシ- C

$1-6$ アルキル基（例えば、カルボキシルメチル、カルボキシルエチル、カルボキシル（ジメチル）メチルなど）、(xxiv)置換基を有していてもよい複素環基、(xxv) C_{6-14} アリール基（例えば、フェニル、ナフチルなど）、(xxvi) C_{7-16} アラルキル基（例えば、ベンジルなど）、(xxvii)置換基を有していてもよいウレイド基、(xxviii)置換基を有していてもよいチオウレイド基、(xxix)置換基を有していてもよいアミジノ基、(xxx)置換基を有していてもよいグアニジノ基、(xxxi)置換基を有していてもよい環状アミノカルボニル基、(xxxii)置換基を有していてもよいアミノチオカルボニル基、(xxxiii)置換基を有していてもよいアミノスルホニル基、(xxxiv)置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールスルホニルアミノ、(xxxv)スルホ基、(xxxvi)スルフィノ基、(xxxvii)スルフェノ基、(xxxviii) C_{1-6} アルキルスルホ基（例えば、メチルスルホ、エチルスルホ、プロピルスルホなど）、(xxix) C_{1-6} アルキルスルフィノ基（例えば、メチルスルフィノ、エチルスルフィノ、プロピルスルフィノなど）、(xxxx) C_{1-6} アルキルスルフェノ基（例えば、メチルスルフェノ、エチルスルフェノ、プロピルスルフェノなど）、(xxxxi)ホスホノ基、(xxxxii)ジ- C_{1-6} アルコキシホスホリル基（例えば、ジメトキシホスホリル、ジエトキシホスホリル、ジプロポキシホスホリルなど）などが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。

【0017】ここで、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基」、「5ないし7員環状アミノ基」としては、それぞれ前記A rで示される「置換基を有していてもよく、縮合していてもよいベンゼン環」における「置換基」として例示したものが用いられる。

【0018】前記「置換基を有していてもよい複素環基」における「複素環基」としては、例えば、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子1ないし6個（好ましくは1ないし4個）を含む5ないし14員（単環式または2ないし4環式）複素環から水素原子を1個除去してできる基などが用いられる。ここで、単環式複素環としては、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、イミダゾール、フラン、チオフェン、ジヒドロピリジン、ジアゼピン、オキサゼピン、ピロリジン、ペリジン、ヘキサメチレンイミン、ヘプタメチレンイミン、テトラヒドロフラン、ピペラジン、ホモピペラジン、テトラヒドロオキサゼピン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、ピラゾール、1, 2, 3-トリアゾール、オキサゾール、オキサゾリジン、チアゾール、チアゾリジン、イソオキサゾール、イミダゾリン、トリアゾール、チアジアゾール、オキサジアゾール、オキサチアジアゾール、トリアジン、テトラゾールなどが挙げら

れる。2環式複素環としては、例えば、インドール、ジヒドロインドール、イソインドール、ジヒドロイソインドール、ベンゾフラン、ジヒドロベンゾフラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンズイソオキサゾール、ベンゾチアゾール、インダゾール、キノリン、テトラヒドロキノリン、イソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン、テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、テトラヒドロベンズオキサゼピン、キナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、キノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、ベンゾジオキサン、ベンゾジオキソール、ベンゾチアジン、イミダゾピリジンなどが挙げられる。3または4環式複素環としては、アクリジン、テトラヒドロアクリジン、ピロロキノリン、ピロロインドール、シクロペントインドール、イソインドロペンズアゼピンなどが挙げられる。「複素環基」は、好ましくは、上記した単環式複素環または2環式複素環から水素原子を1個除去してできる基である。「置換基を有していてもよい複素環基」における「置換基」としては、前記B環で示される「置換基を有していてもよい複素環」において例示した「置換基」が挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。

【0019】前記「置換基を有していてもよいウレイド基」および「置換基を有していてもよいチオウレイド基」における「置換基」としては、例えば（1）ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、（2） C_{7-16} アラルキル基（例、ベンジルなど）、（3）ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基および C_{6-14} アリール基（例、フェニル、ナフチルなど）から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい C_{6-14} アリール基（例、フェニル、ナフチルなど）などが挙げられる。ここで、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基」および「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基」としては、それぞれ前記A rで示される「置換基を有していてもよく、縮合していてもよいベンゼン環」における「置換基」として例示したものが用いられる。「置換基を有していてもよいウレイド基」としては、例えば、ウレイド、3-メチルウレイド、3-エチルウレイド、3-フェニルウレイド、3-（4-フルオロフェニル）ウレイド、3-（2-メチルフェニル）ウレイド、3-（4-メトキシフェニル）ウレイド、3-（2, 4-ジフルオロフェニル）ウレイド、3-[3, 5-ビス（トリフルオロメチル）フェニル]ウレイド、3-ベンジルウレイド、3-（1-ナフチル）ウレイド、3-（2-ピフェニル）ウレイドなどが挙げられる。「置換基を有していてもよいチオウレイド基」としては、例えば、チオウレイド、3-メチルチオウレイド

ド、3-エチルチオウレイド、3-フェニルチオウレイド、3-(4-フルオロフェニル)チオウレイド、3-(4-メチルフェニル)チオウレイド、3-(4-メトキシフェニル)チオウレイド、3-(2,4-ジクロロフェニル)チオウレイド、3-ベンジルチオウレイド、3-(1-ナフチル)チオウレイドなどなどが挙げられる。

【0020】前記「置換基を有していてもよいアミノ基」および「置換基を有していてもよいグアニジノ基」における「置換基」としては、例えば(1) C_{1-6} アルキル基(例、メチル、エチルなど)、(2)ニトロ基を1ないし2個有していてもよい C_{6-14} アリール基(例、フェニル、ナフチルなど)などが挙げられる。「置換基を有していてもよいアミノ基」としては、例えば、アミノ、 N^1 -メチルアミノ、 N^1 -エチルアミノ、 N^1 -フェニルアミノ、 N^1 、 N^1 -ジメチルアミノ、 N^1 、 N^2 -ジメチルアミノ、 N^1 -メチル- N^1 -エチルアミノ、 N^1 、 N^1 -ジエチルアミノ、 N^1 -メチル- N^1 -フェニルアミノ、 N^1 、 N^1 -ジ(4-ニトロフェニル)アミノなどが挙げられる。「置換基を有していてもよいグアニジノ基」としては、例えばグアニジノ、3-メチルグアニジノ、3,3-ジメチルグアニジノ、3,3-ジエチルグアニジノなどが挙げられる。

【0021】前記「置換基を有していてもよい環状アミノカルボニル基」における「環状アミノカルボニル基」としては、例えば5ないし7員環状アミノ基(例、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノなど)とカルボニル基とが結合した基、すなわちピロリジノカルボニル、ピペリジノカルボニル、ピペラジノカルボニル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニルなどが挙げられる。「置換基を有していてもよい環状アミノカルボニル基」における「置換基」としては、例えば(1) C_{1-6} アルキル基(例、メチル、エチルなど)、(2) C_{7-16} アラールキル基(例、ベンジルなど)、(3)ニトロ基を1ないし2個有していてもよい C_{6-14} アリール基(例、フェニル、ナフチルなど)、(4)ハロゲン化されていてもよい C_{6-14} アリール-カルボニル基(例、ベンゾイル、フルオロベンゾイルなど)などが挙げられる。「置換基を有していてもよい環状アミノカルボニル基」としては、例えばピロリジノカルボニル、ピペリジノカルボニル、(4-メチルピペリジノ)カルボニル、(4-フェニルピペリジノ)カルボニル、(4-ベンジルピペリジノ)カルボニル、(4-ベンゾイルピペリジノ)カルボニル、[4-(4-フルオロベンゾイル)ピペリジノ]カルボニル、(4-メチルピペラジノ)カルボニル、(4-フェニルピペラジノ)カルボニル、[4-(4-ニトロフェニル)ピペラジノ]カルボニル、(4-ベンジルピペラジノ)カルボニル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカル

ボニルなどが挙げられる。

【0022】前記「置換基を有していてもよいアミノチオカルボニル基」および「置換基を有していてもよいアミノスルホニル基」における「置換基」としては、例えば C_{1-6} アルキル基(例、メチル、エチルなど)などが挙げられる。「置換基を有していてもよいアミノチオカルボニル基」としては、例えばアミノチオカルボニル、メチルアミノチオカルボニル、ジメチルアミノチオカルボニルなどが挙げられる。「置換基を有していてもよいアミノスルホニル基」としては、例えばアミノスルホニル、メチルアミノスルホニル、ジメチルアミノスルホニルなどが挙げられる。

【0023】前記「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールスルホニルアミノ」における「置換基」としては、例えば(1)ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、(2) C_{1-6} アルキル基(例、メチル、エチルなど)、(3) C_{1-6} アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシなど)、(4) C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基(例、アセチルアミノなど)、(5)ニトロ基を1ないし2個有していてもよい C_{6-14} アリール基(例、フェニル、ナフチルなど)などが挙げられる。

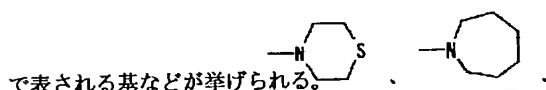
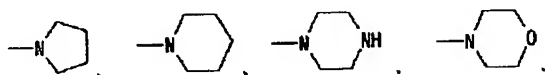
「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールスルホニルアミノ」としては、例えばフェニルスルホニルアミノ、(4-メチルフェニル)スルホニルアミノ、(4-クロロフェニル)スルホニルアミノ、(2,5-ジクロロフェニル)スルホニルアミノ、(4-メトキシフェニル)スルホニルアミノ、(4-アセチルアミノフェニル)スルホニルアミノ、(4-ニトロフェニル)フェニルスルホニルアミノなどが挙げられる。

【0024】 R^1 における「置換基」は、好ましくは、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、アミノ基、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、5ないし7員環状アミノ基、 C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、カルボキシ基、カルバモイル基、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、アミノチオカルボニル基、フェニルスルホニルアミノ基などである。

【0025】 R^1 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」は、好ましくは、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、ニトロ、シアノおよびヒドロキシから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい C_{7-16} アラールキル基(好ましくはベンジル)などである。

【0026】 R^1 で示される「アシル基」としては、例えば、式： $-(C=O)-R^{4a}$ 、 $-(C=O)-OR^{4a}$ 、 $-(C=O)-NR^{4a}R^{4b}$ 、 $-SO_2-R^{4a}$ 、 $-SO-R$

4a 、 $-(C=S)-OR^{4a}$ または $-(C=S)NR^{4a}R^{4b}$
 [式中、 R^{4a} および R^{4b} はそれぞれ (i) 水素原子、(i)
 i) 置換基を有していてもよい炭化水素基または (iii)
 置換基を有していてもよい複素環基を示すか、 R^{4a} と R^{4b}
 とは互いに結合して隣接する窒素原子と共に置換基を
 有していてもよい含窒素複素環基を形成してもよい] で
 表されるアシル基などが挙げられる。このうち好ましく
 は、式： $-(C=O)-R^{4a}$ または $-(C=O)-NR^{4a}R^{4b}$ [式中、各記号は前記と同意義を示す] で表され
 るアシル基である。 R^{4a} または R^{4b} で示される「置換基
 を有していてもよい炭化水素基」としては、前記 R^1 と
 して例示した「置換基を有していてもよい炭化水素基」
 が用いられる。また、 R^{4a} または R^{4b} で示される「置換



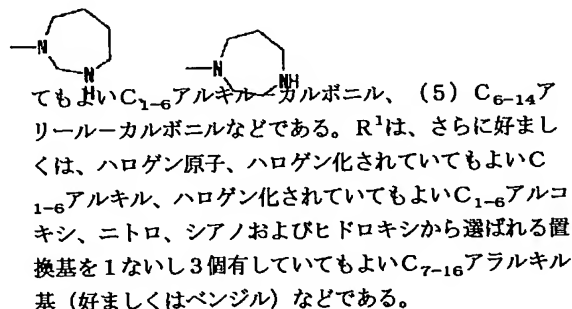
で表される基などが挙げられる。
 【0028】該「置換基を有していてもよい含窒素複素
 環基」における「置換基」としては、前記B環で示され
 る「置換基を有していてもよい複素環」における「置換
 基」として例示したものが挙げられる。置換基の数は、
 例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。
 R^{4a} および R^{4b} は、好ましくは、(i) 水素原子、(i)
 i) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、(ii)
 i) C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} アルコキシから選ばれる
 置換基を1ないし3個有していてもよい C_{6-14} アリール
 (例、フェニルなど)、(iii) C_{7-16} アラルキル
 (例、ベンジルなど)、(iv) 5または6員複素環基
 (例、ピリジル、チエニル、フリルなど) などである。
 上記 R^1 で示される「アシル基」は、好ましくは、ホル
 ミル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カ
 ルボニル (例、アセチル、トリフルオロアセチル、プロ
 ピオニルなど)、5ないし6員複素環カルボニル (例、
 ピリジルカルボニル、チエニルカルボニル、フリルカル
 ボニルなど)、 C_{6-14} アリール-カルボニル (例、ベン
 ゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイルなど)、 C_{7-16}
 アラルキル-カルボニル (例、フェニルアセチル、
 3-フェニルプロピオニルなど)、 C_{6-14} アリールスル
 ホニル (例、フェニルスルホニル、ナフチルスルホニル
 など) などである。

【0029】 R^1 は、好ましくは、(1) 水素原子、
 (2) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、
 (3) ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6}
 C_{1-6} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アル
 コキシ、ニトロ、シアノおよびヒドロキシから選ばれる置
 換基を1ないし3個有していてもよい C_{7-16} アラルキル
 基 (好ましくはベンジル)、(4) ハロゲン化されてい

基を有していてもよい複素環基」としては、前記 R^1 で
 示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」にお
 ける「置換基」として例示した「置換基を有していても
 よい複素環基」が用いられる。

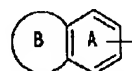
【0027】 R^{4a} と R^{4b} とで形成される「置換基を有し
 ていてもよい含窒素複素環基」としては、例えば炭素原
 子および1個の窒素原子以外に、窒素原子、酸素原子お
 よび硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個含
 有していてもよい5ないし9員 (好ましくは5ないし7
 員) の飽和含窒素複素環基などが挙げられる。より具
 体的には、例えば、式

【化23】



【0030】前記式

【化24】



【式中の記号は前記と同意義を示す】で表される基の具
 体例としては、例えば2, 3-ジヒドロベンゾフラン；
 3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾチオピラン；2,
 3-ジヒドロ-1H-インドール；1, 2, 3, 4-テ
 ラヒドロキノリン；2, 3-ジヒドロ-1H-イソイ
 ドール；1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン；2,
 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン、
 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピ
 ン、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズア
 ゼピン等のベンズアゼピン；1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘ
 キサヒドロ-1-ベンズアゾシン、1, 2, 3, 4, 5, 6-
 ヘキサヒドロ-2-ベンズアゾシン、1, 2, 3, 4, 5,
 6-ヘキサヒドロ-3-ベンズアゾシンなどのベンズア
 ゾシン；2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-1-
 ベンズアゾニン、2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒ
 ドロ-1H-2-ベンズアゾニン、2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘ
 キサヒドロ-1H-3-ベンズアゾニン、2, 3, 4, 5,
 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-4-ベンズアゾニンなど
 のベンズアゾニン；2, 3-ジヒドロベンズオキサゾー

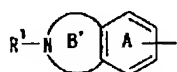
ル等のベンズオキサゾール；2，3-ジヒドロベンゾチアゾール等のベンゾチアゾール；2，3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール等のベンズイミダゾール；3，4-ジヒドロ-1H-2，1-ベンズオキサジン、3，4-ジヒドロ-1H-2，3-ベンズオキサジン、3，4-ジヒドロ-2H-1，2-ベンズオキサジン、3，4-ジヒドロ-2H-1，4-ベンズオキサジン、3，4-ジヒドロ-2H-1，3-ベンズオキサジン、3，4-ジヒドロ-2H-3，1-ベンズオキサジン等のベンズオキサジン；3，4-ジヒドロ-1H-2，1-ベンゾチアジン、3，4-ジヒドロ-1H-2，3-ベンゾチアジン、3，4-ジヒドロ-2H-1，2-ベンゾチアジン、3，4-ジヒドロ-2H-1，4-ベンゾチアジン、3，4-ジヒドロ-2H-1，3-ベンゾチアジン等のベンゾチアジン；1，2，3，4-テトラヒドロシンノリン、1，2，3，4-テトラヒドロフタラジン、1，2，3，4-テトラヒドロキナゾリン、1，2，3，4-テトラヒドロキノキサリン等のベンゾジアジン；3，4-ジヒドロ-1，2-ベンズオキサチン、3，4-ジヒドロ-2，1-ベンズオキサチン、2，3-ジヒドロ-1，4-ベンズオキサチン、1，4-ジヒドロ-2，3-ベンズオキサチン、4H-1，3-ベンズオキサチン、4H-3，1-ベンズオキサチン等のベンズオキサチン；3，4-ジヒドロ-1，2-ベンゾジオキシン、2，3-ジヒドロ-1，4-ベンゾジオキシン、1，4-ジヒドロ-2，3-ベンゾジオキシン、4H-1，3-ベンゾジオキシン等のベンゾジオキシン；3，4-ジヒドロ-1，2-ベンズジチン、2，3-ジヒドロ-1，4-ベンズジチン、1，4-ジヒドロ-2，3-ベンズジチン、4H-1，3-ベンズジチン等のベンズジチン；2，3，4，5-テトラヒドロ-1，2-ベンズオキサゼピン、2，3，4，5-テトラヒドロ-1，3-ベンズオキサゼピン、2，3，4，5-テトラヒドロ-1，4-ベンズオキサゼピン、2，3，4，5-テトラヒドロ-1，5-ベンズオキサゼピン、1，3，4，5-テトラヒドロ-2，1-ベンズオキサゼピン、1，3，4，5-テトラヒドロ-2，3-ベンズオキサゼピン、1，3，4，5-テトラヒドロ-2，4-ベンズオキサゼピン、1，2，4，5-テトラヒドロ-3，1-ベンズオキサゼピン、1，2，4，5-テトラヒドロ-3，2-ベンズオキサゼピン、1，2，3，5-テトラヒドロ-4，1-ベンズオキサゼピン等のベンズオキサゼピン；2，3，4，5-テトラヒドロ-1，2-ベンゾチアゼピン、2，3，4，5-テトラヒドロ-1，4-ベンゾチアゼピン、2，3，4，5-テトラヒドロ-1，5-ベンゾチアゼピン、1，3，4，5-テトラヒドロ-2，1-ベンゾチアゼピン、1，3，4，5-テトラヒドロ-2，4-ベンゾチアゼピン、1，2，4，5-テ

トラヒドロ-3，1-ベンゾチアゼピン、1，2，4，5-テトラヒドロ-3，2-ベンゾチアゼピン、1，2，3，5-テトラヒドロ-4，1-ベンゾチアゼピン等のベンゾチアゼピン；2，3，4，5-テトラヒドロ-1H-1，2-ベンゾチアゼピン、2，3，4，5-テトラヒドロ-1H-1，3-ベンゾチアゼピン、2，3，4，5-テトラヒドロ-1H-1，4-ベンゾチアゼピン、2，3，4，5-テトラヒドロ-1H-1，5-ベンゾチアゼピン、2，3，4，5-テトラヒドロ-1H-2，3-ベンゾチアゼピン、2，3，4，5-テトラヒドロ-1H-2，4-ベンゾチアゼピン等のベンゾチアゼピン；4，5-ジヒドロ-1，3-ベンゾジオキセピン、4，5-ジヒドロ-3H-1，2-ベンゾジオキセピン、2，3-ジヒドロ-5H-1，4-ベンゾジオキセピン、3，4-ジヒドロ-2H-1，5-ベンゾジオキセピン、4，5-ジヒドロ-1H-2，3-ベンゾジオキセピン、1，5-ジヒドロ-2，4-ベンゾジオキセピン等のベンゾジオキセピン；4，5-ジヒドロ-1H-2，3-ベンゾチエピン、1，5-ジヒドロ-2，4-ベンゾチエピン、3，4-ジヒドロ-2H-1，5-ベンゾチエピン、2，3-ジヒドロ-5H-1，4-ベンゾチエピン等のベンゾチエピン、3，4，5，6-テトラヒドロ-2H-1，5-ベンズオキサゾシン、3，4，5，6-テトラヒドロ-2H-1，6-ベンズオキサゾシン等のベンズオキサゾシン；3，4，5，6-テトラヒドロ-2H-1，5-ベンゾチアゾシン、3，4，5，6-テトラヒドロ-2H-1，6-ベンゾチアゾシン等のベンゾチアゾシン；1，2，3，4，5，6-ヘキサヒドロ-1，6-ベンゾジアゾシン等のベンゾジアゾシン；2，3，4，5-テトラヒドロ-1，6-ベンズオキサチオシン等のベンズオキサチオシン；2，3，4，5-テトラヒドロ-1，6-ベンゾジオキソシン等のベンゾジオキソシン；1，3，5-ベンゾトリオキセピン、5H-1，3，4-ベンゾトリオキセピン等のベンゾトリオキセピン；3，4-ジヒドロ-1H-5，2，1-ベンズオキサチアゼピン、3，4-ジヒドロ-2H-5，1，2-ベンズオキサチアゼピン、4，5-ジヒドロ-3，1，4-ベンズオキサチアゼピン、4，5-ジヒドロ-3H-1，2，5-ベンズオキサチアゼピン等のベンズオキサチアゼピン；2，3，4，5-テトラヒドロ-1，3，4-ベンズオキサジアゼピン等のベンズオキサジアゼピン；2，3，4，5-テトラヒドロ-1，3，5-ベンズチアアゼピン等のベンズチアアゼピン；2，3，4，5-テトラヒドロ-1H-1，2，5-ベンゾトリアゼピン等のベンゾトリアゼピン；4，5-ジヒドロ-1，3，2-ベンゾオキサチエピン、4，5-ジヒドロ-1H-2，3-ベンズオキサチエピン、3，4-ジヒドロ-2H-1，5-ベンズオキサチエピン、4，5-ジヒドロ-3H-1，2-ベンズオキサチエピン、4，5-ジヒ

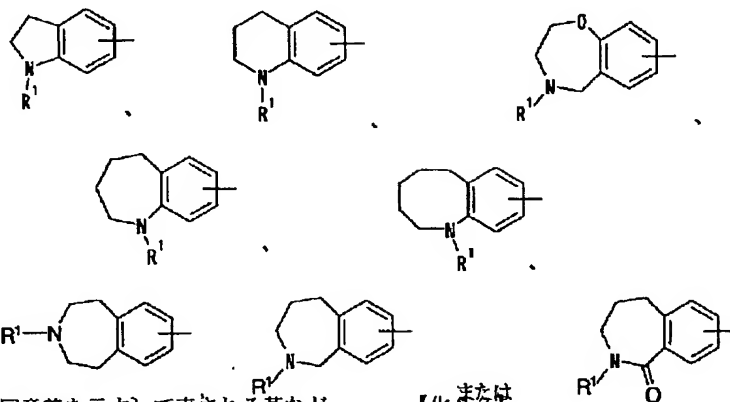
ドロ-3H-2, 1-ベンズオキサチエピン、2, 3-ジヒドロ-5H-1, 4-ベンズオキサチエピン、2, 3-ジヒドロ-5H-4, 1-ベンズオキサチエピンなどの2環式縮合ベンゼン環から水素原子を1個除去してできる基が挙げられる。なかでも、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、2, 3-ジヒドロ-1H-インドール、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンズオキサゼピンなどの2環式縮合ベンゼン環から水素原子を1個除去してできる基が好ましい。

【0031】「芳香環（好ましくはベンゼン環）と置換基を有していてもよい単環式複素環とが縮合する場合」の好ましい例としては、例えば式

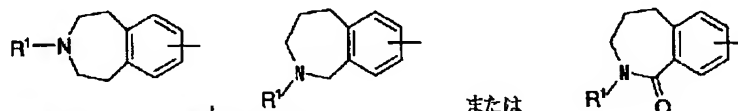
【化25】



【式中、B'環はオキシ基でさらに置換されていてもよい5ないし9員の含窒素複素環を、その他の各記号は前記と同意義を示す】で表される基などが挙げられる。



【式中、R¹は前記と同意義を示す】で表される基などが挙げられる。なかでも、式



【式中、R¹は前記と同意義を示す】で表される基などが好ましい。

【0033】上記(2)に関し、芳香環（好ましくはベンゼン環）と置換基を有していてもよい2環式複素環とが縮合する場合、あるいは芳香環（好ましくはベンゼン環）と同一または異なる2種の単環（但し、少なくとも一方の環が単環式複素環である）とが縮合する場合の具体例としては、例えば、式

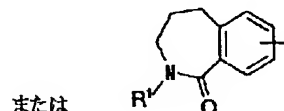
【化28】

B'環で示される「オキシ基でさらに置換されていてもよい5ないし9員の含窒素複素環」における「5ないし9員の含窒素複素環」としては、前記B環で示される「置換基を有していてもよい複素環」において例示した「複素環」のうち、炭素原子および1個の窒素原子以外に、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個含有していてもよい5ないし9員の含窒素複素環基が挙げられる。該「5ないし9員の含窒素複素環」は、好ましくは5ないし9員の非芳香族含窒素複素環、例えば、ピロリジン、ピペリジン、ヘキサメチレンイミン、ヘプタメチレンイミン、ピペラジン、ホモピペラジン、テトラヒドロオキサゼピン、モルホリン、チオモルホリンなどである。B'環で示される「オキシ基でさらに置換されていてもよい5ないし9員の含窒素複素環」において、オキシ基の数は、例えば1ないし3個、好ましくは1ないし2個である。

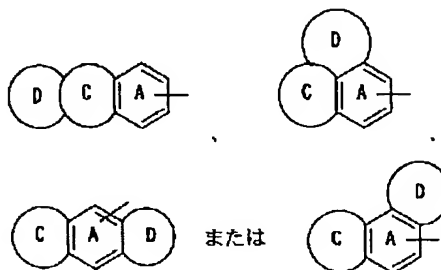
【0032】「芳香環（好ましくはベンゼン環）と置換基を有していてもよい単環式複素環とが縮合する場合」のさらに好ましい例としては、例えば式

【化26】

【化27】



または



【式中、A環は前記と同意義を、C環およびD環の一方は置換基を有していてもよい複素環を、他方は置換基を

有していてもよい5ないし9員環を示す)で表される基などが挙げられる。

【0034】C環またはD環で示される「置換基を有していてもよい複素環」としては、前記B環として例示した「置換基を有していてもよい複素環」が挙げられる。C環またはD環で示される「置換基を有していてもよい5ないし9員環」における「5ないし9員環」としては、5ないし9員複素環および5ないし9員炭素環が挙げられる。ここで、「5ないし9員複素環」としては、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個含有していてもよい5ないし9員複素環、例えばピリジン、ピラジン、ピリミジン、イミダゾール、フラン、チオフェン、ジヒドロピリジン、ジアゼピン、オキサゼピン、ピロリジン、ピペリジン、ヘキサメチレンイミン、ヘプタメチレンイミン、テトラヒドロフラン、ピペラジン、ホモピペラジン、テトラヒドロオキサゼピン、モルホリン、チオモルホリンなどが挙げられる。「5ないし9員炭素環」としては、例えばベンゼン、シクロペンタン、シクロペンテン、シクロヘキサン、シクロヘキセン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタン、シクロヘプテン、シクロヘプタジエンなどが挙げられる。「5ないし9員環」は、好ましくは5ないし7員環であり、さらに好ましくは5ないし7員炭素環である。とりわけ、ベンゼン、シクロヘキサンなどが好ましい。C環またはD環で示される「置換基を有していてもよい5ないし9員環」における「置換基」としては、前記B環で示される「置換基を有していてもよい複素環」における「置換基」として例示したものが挙げられる。

【0035】前記式

【化29】

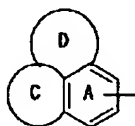


【式中、各記号は前記と同意義を示す】で表される基の具体例としては、カルバゾール、1, 2, 3, 4, 4a, 9a-ヘキサヒドロカルバゾール、9, 10-ジヒドロアクリジン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロアクリジン、10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンズ [b, f] アゼピン、5, 6, 7, 12-テトラヒドロジベンズ [b, g] アゾシン、6, 11-ジヒドロ-5H-ジベンズ [b, e] アゼピン、6, 7-ジヒドロ-5H-ジベンズ [c, e] アゼピン、5, 6, 11, 12-テトラヒドロジベンズ [b, f] アゾシン、ジベンゾフラン、9H-キサンテン、10, 11-ジヒドロジベンズ [b, f] オキセピン、6, 11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピン、6, 7-ジヒドロ-5H-ジベンズ [b, g] オキソシン、ジベンゾチオフェン、9H-チオキサンテン、10, 11-ジヒドロジベンズ [b, f] チエピン、6, 11-ジヒドロジベンズ [b, e] チエピン、6, 7-ジヒドロ-5H-ジベン

ズ [b, g] チオシン、10H-フェノチアジン、10H-フェノキサジン、5, 10-ジヒドロフェナジン、10, 11-ジベンズ [b, f] (1, 4) チアゼピン、10, 11-ジヒドロジベンズ [b, f] (1, 4) オキサゼピン、2, 3, 5, 6, 11, 11a-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ [2, 1-b] (3) ベンズアゼピン、10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンズ [b, e] (1, 4) ジアゼピン、5, 11-ジヒドロジベンズ [b, e] (1, 4) オキサゼピン、5, 11-ジヒドロジベンズ [b, f] (1, 4) チアゼピン、10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンズ [b, e] (1, 4) ジアゼピン、1, 2, 3, 3a, 8, 8a-ヘキサヒドロピロロ [2, 3-b] インドールなどの3環式縮合ベンゼン環から水素原子を1個除去してできる基が挙げられる。

【0036】前記式

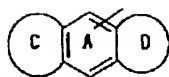
【化30】



【式中、各記号は前記と同意義を示す】で表される基の具体例としては、1H, 3H-ナフト [1, 8-cd] (1, 2) オキサジン、ナフト [1, 8-de] -1, 3-オキサジン、ナフト [1, 8-de] -1, 2-オキサジン、1, 2, 2a, 3, 4, 5-ヘキサヒドロベンズ [cd] インドール、2, 3, 3a, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-ベンズ [de] キノリン、4H-ピロロ [3, 2, 1-ij] キノリン、1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-ピロロ [3, 2, 1-ij] キノリン、5, 6-ジヒドロ-4H-ピロロ [3, 2, 1-ij] キノリン、1H, 5H-ベンズ [ij] キノリジン、アゼピノ [3, 2, 1-hi] インドール、1, 2, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロアゼピノ [3, 2, 1-hi] インドール、1H-ピリド [3, 2, 1-jk] (1) ベンズアゼピン、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1H-ピリド [3, 2, 1-jk] (1) ベンズアゼピン、1, 2, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-1H-ピリド [3, 2, 1-jk] (1) ベンズアゼピン、2, 3-ジヒドロ-1H-ベンズ [de] イソキノリン、1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7-オクタヒドロナフト [1, 8-bc] アゼピン、2, 3, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-1H-ピリド [3, 2, 1-jk] (1) ベンズアゼピンなどの3環式縮合ベンゼン環から水素原子を1個除去してできる基が挙げられる。

【0037】前記式

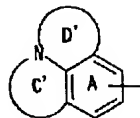
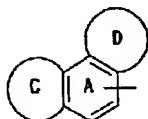
【化31】



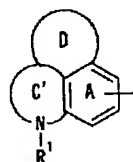
〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕で表される基の具体例としては、1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロベンゾ〔1, 2-b : 4, 5-b'〕ジピロール、1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロシクロペント〔f〕インドールなどの3環式縮合ベンゼン環から水素原子を1個除去してできる基が挙げられる。

【0038】前記式

〔化32〕

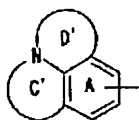


または

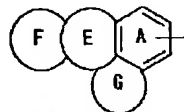


〔式中、C'環およびD'環は、同一または異なって、オキシ基でさらに置換されていてもよい5ないし9員の含窒素複素環を、その他の各記号は前記と同意義を示す〕で表される基などが挙げられる。C'環またはD'環で示される「オキシ基でさらに置換されていてもよい5ないし9員の含窒素複素環」としては、前記B'環として例示した「オキシ基でさらに置換されていてもよい5ないし9員の含窒素複素環」が挙げられる。「芳香環（好ましくはベンゼン環）と置換基を有していてもよい2環式複素環とが縮合する場合、あるいは芳香環（好ましくはベンゼン環）と同一または異なる2種の単環（但し、少なくとも一方の環が単環式複素環である）とが縮合する場合」のさらに好ましい例としては、例えば式

〔化34〕



または



〔式中、A環は前記と同意義を、E環、F環およびG環の少なくとも一つの環は置換基を有していてもよい複素環を、その他の環は置換基を有していてもよい5ないし9員環を示す〕で表される基などが挙げられる。E環、F環またはG環で示される「置換基を有していてもよい複素環」としては、前記B環として例示した「置換基を有していてもよい複素環」が挙げられる。E環、F環ま

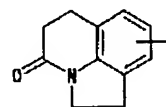
〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕で表される基の具体例としては、1, 2, 3, 6, 7, 8-ヘキサヒドロシクロペント〔e〕インドール、2, 3, 4, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-1H-シクロペント〔f〕キノリンなどの3環式縮合ベンゼン環から水素原子を1個除去してできる基が挙げられる。

【0039】「芳香環（好ましくはベンゼン環）と置換基を有していてもよい2環式複素環とが縮合する場合、あるいは芳香環（好ましくはベンゼン環）と同一または異なる2種の単環（但し、少なくとも一方の環が単環式複素環である）とが縮合する場合」の好ましい例としては、例えば式

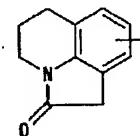
〔化33〕

〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕で表される基などが挙げられる。なかでも、式

〔化35〕



または



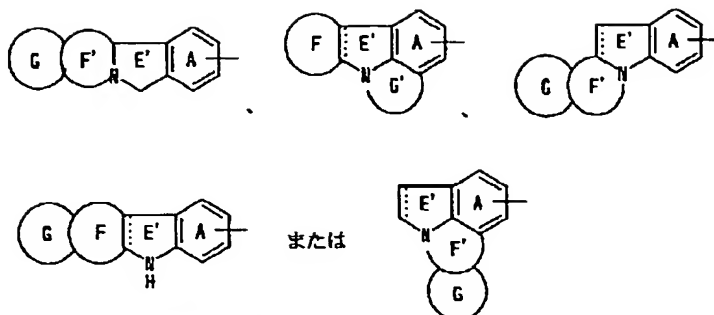
で表される基などが好ましい。

【0040】上記(3)に関し、芳香環（好ましくはベンゼン環）と置換基を有していてもよい3環式複素環とが縮合する場合の具体例としては、例えば、式

〔化36〕

たはG環で示される「置換基を有していてもよい5ないし9員環」としては、前記C環またはD環として例示した「置換基を有していてもよい5ないし9員環」が挙げられる。

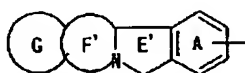
【0041】「芳香環（好ましくはベンゼン環）と置換基を有していてもよい3環式複素環とが縮合する場合」の好ましい例としては、(i) 式



〔式中、A環は前記と同意義を、E'環、F'環およびG'環は、同一または異なって、オキシ基でさらに置換されていてもよい5ないし9員の含窒素複素環を、—は単結合または二重結合を示す〕で表される基；(i) 例え、フルオランテン、アセフェナントリレン、アセアントリレン、トリフェニレン、ピレン、クリセン、ナフタセン、プレリアデン、ベンゾ〔a〕アントラセン、インデノ〔1, 2-a〕インデン、シクロペンタ〔a〕フェナントリレン、ピリド〔1', 2' : 1, 2〕イミダゾ〔4, 5-b〕キノキサリン、1H-2-オキサピレン、スピロ〔ピペリジン-4, 9'-キサンテン〕などの環から水素原子を1個除去してできる基、およびこれらのジヒドロ体、テトラヒドロ体、ヘキサヒドロ体、オクタヒドロ体、デカヒドロ体などが挙げられる。E'環、F'環またはG'環で示される「オキシ基でさらに置換されていてもよい5ないし9員の含窒素複素環」としては、前記B'環として例示した「オキシ基でさらに置換されていてもよい5ないし9員の含窒素複素環」が挙げられる。

【0042】上記式

【化38】

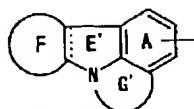


〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕で表される基の具体例としては、2H-イソインドロ〔2, 1-e〕プリン、1H-ピラゾロ〔4', 3' : 3, 4〕ピリド〔2, 1-a〕イソインドール、1H-ピリド〔2', 3' : 4, 5〕イミダゾ〔2, 1-a〕イソインドール、2H, 6H-ピリド〔1', 2' : 3, 4〕イミダゾ〔5, 1-a〕イソインドール、1H-イソインドロ〔2, 1-a〕ベンズイミダゾール、1H-ピリド〔3', 4' : 4, 5〕ピロロ〔2, 1-a〕イソインドール、2H-ピリド〔4', 3' : 4, 5〕ピロロ〔2, 1-a〕イソインドール、1H-イソインドロ〔2, 1-a〕インドール、2H-イソインドロ〔1, 2-a〕イソインドール、1H-シクロペンタ〔4, 5〕ピリミド〔2, 1-a〕イソインドール、2H, 4H-ピラノ〔4', 3' : 4, 5〕〔1, 3〕オキサジノ〔2, 3-a〕イソインドール、2H-イ

ソインドロ〔2, 1-a〕〔3, 1〕ベンズオキサジノ、7H-イソインドロ〔1, 2-b〕〔1, 3〕ベンズオキサジノ、2H-ピリド〔2', 1' : 3, 4〕ピラジノ〔2, 1-a〕イソインドール、ピリド〔2', 3' : 4, 5〕ピリミド〔2, 1-a〕イソインドール、ピリド〔3', 2' : 5, 6〕ピリミド〔2, 1-a〕イソインドール、1H-ピリド〔1', 2' : 3, 4〕ピリミド〔2, 1-a〕イソインドール、イソインドロ〔2, 1-a〕キナゾリン、イソインドロ〔2, 1-a〕キノキサリン、イソインドロ〔1, 2-a〕イソキノリン、イソインドロ〔2, 1-b〕イソキノリン、イソインドロ〔2, 1-a〕キノリン、6H-オキサジノ〔3', 4' : 3, 4〕〔1, 4〕ジアゼピノ〔2, 1-a〕イソインドール、アゼピノ〔2', 1' : 3, 4〕ピラジノ〔2, 1-a〕イソインドール、2H, 6H-ピリド〔2', 1' : 3, 4〕〔1, 4〕ジアゼピノ〔2, 1-a〕イソインドール、1H-イソインドロ〔1, 2-b〕〔1, 3, 4〕ベンゾトリアゼピン、2H-イソインドロ〔2, 1-a〕〔1, 3, 4〕ベンゾトリアゼピン、イソインドロ〔2, 1-d〕〔1, 4〕ベンズオキサゼピン、1H-イソインドロ〔2, 1-b〕〔2, 4〕ベンゾジアゼピン、1H-イソインドロ〔2, 1-c〕〔2, 3〕ベンゾジアゼピン、2H-イソインドロ〔1, 2-a〕〔2, 4〕ベンゾジアゼピン、2H-イソインドロ〔2, 1-d〕〔1, 4〕ベンゾジアゼピン、5H-インドロ〔2, 1-b〕〔3〕ベンズアゼピン、2H-イソインドロ〔1, 2-a〕〔2〕ベンズアゼピン、2H-イソインドロ〔1, 2-b〕〔3〕ベンズアゼピン、2H-イソインドロ〔2, 1-b〕〔2〕ベンズアゼピン、2H-イソインドロ〔1, 2-b〕〔1, 3, 4〕ベンゾオキサジアゾシン、イソインドロ〔2, 1-b〕〔1, 2, 6〕ベンゾトリアゾシン、5H-4, 8-メタノ-1H-〔1, 5〕ジアザシクロウンデシノ〔1, 11-a〕インドールなどの4環式縮合ベンゼン環から水素原子を1個除去してできる基が挙げられる。

【0043】上記式

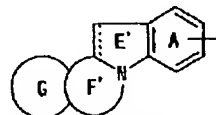
【化39】



〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕で表される基の具体例としては、1H、4H-ピロロ〔3', 2': 4, 5〕ピロロ〔3, 2, 1-ij〕キノリン、ピロロ〔3, 2, 1-jk〕カルバゾール、1H-フロ〔2', 3': 4, 5〕ピロロ〔3, 2, 1-ij〕キノリン、1H、4H-シクロペンタ〔4, 5〕ピロロ〔1, 2, 3-de〕キノキサリン、1H、4H-シクロペンタ〔4, 5〕ピロロ〔3, 2, 1-ij〕キノリン、ピリド〔3', 4': 4, 5〕ピロロ〔1, 2, 3-de〕ベンズオキサジン、〔1, 4〕オキサジノ〔2, 3, 4-jk〕カルバゾール、1H、3H-〔1, 3〕オキサジノ〔5, 4, 3-jk〕カルバゾール、ピリド〔3', 4': 4, 5〕ピロロ〔1, 2, 3-de〕〔1, 4〕ベンゾチアジン、4H-ピロロ〔3, 2, 1-de〕フェナンスリジン、4H、5H-ピリド〔3, 2, 1-de〕フェナンスリジン、1H、4H-3a, 6a-ジアザフルオロアンテン、1-オキサー-4, 6a-ジアザフルオロアンテン、4-オキサー-2, 10b-ジアザフルオロアンテン、1-チア-4, 6a-ジアザフルオロアンテン、1H-ピラジノ〔3, 2, 1-jk〕カルバゾール、1H-インドロ〔3, 2, 1-de〕〔1, 5〕ナフチリジン、ベンゾ〔b〕ピラノ〔2, 3, 4-hi〕インドリジン、1H、3H-ベンゾ〔b〕ピラノ〔3, 4, 5-hi〕インドリジン、1H、4H-ピラノ〔2', 3': 4, 5〕ピロロ〔3, 2, 1-ij〕キノリン、1H、3H-ベンゾ〔b〕チオピラノ〔3, 4, 5-hi〕インドリジン、1H-ピリド〔3, 2, 1-jk〕カルバゾール、4H-3-オキサー-11b-アザシクロヘプタ〔jk〕フルオレン、2H-アゼピノ〔1', 2': 1, 2〕ピリミジノ〔4, 5-b〕インドール、1H、4H-シクロヘプタ〔4, 5〕ピロロ〔1, 2, 3-de〕キノキサリン、5H-ピリド〔3', 4': 4, 5〕ピロロ〔1, 2, 3-ef〕〔1, 5〕ベンズオキサゼピン、4H-ピリド〔3', 4': 4, 5〕ピロロ〔3, 2, 1-jk〕〔4, 1〕ベンゾチアゼピン、5H-ピリド〔3', 4': 4, 5〕ピロロ〔1, 2, 3-ef〕〔1, 5〕ベンゾチアゼピン、5H-ピリド〔4', 3': 4, 5〕ピロロ〔1, 2, 3-ef〕〔1, 5〕ベンゾチアゼピン、〔1, 2, 4〕トリアゼピノ〔6, 5, 4-jk〕カルバゾール、〔1, 2, 4〕トリアゼピノ〔6, 7, 1-jk〕カルバゾール、〔1, 2, 5〕トリアゼピノ〔3, 4, 5-jk〕カルバゾール、5H-〔1, 4〕オキサゼピノ〔2, 3, 4-jk〕カルバゾール、5H-〔1, 4〕チアゼピノ〔2, 3, 4-jk〕カルバゾール、〔1, 4〕ジアゼピノ〔3, 2, 1-jk〕カルバゾール、〔1, 4〕ジアゼピノ〔6, 7, 1-jk〕カルバゾール、アゼピノ〔3, 2, 1-jk〕カルバゾール、1H-シクロオクタ〔4, 5〕ピロロ〔1, 2, 3-de〕キノキサリン、1H-シクロオクタ〔4, 5〕ピロロ〔3, 2, 1-ij〕キノリンなどの4環式縮合ベンゼン環から水素原子を1個除去してできる基が挙げられる。

〔0044〕上記式

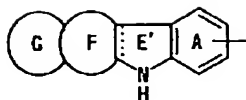
〔化40〕



〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕で表される基の具体例としては、1H-インドロ〔1, 2-a〕ベンズイミダゾール、1H-インドロ〔1, 2-b〕インダゾール、ピロロ〔2', 1': 3, 4〕ピラジノ〔1, 2-a〕インドール、1H、5H-ピロロ〔1', 2': 4, 5〕ピラジノ〔1, 2-a〕インドール、2H-ピリド〔2', 3': 3, 4〕ピロロ〔1, 2-a〕インドール、1H-ピロロ〔2', 3': 3, 4〕ピリド〔1, 2-a〕インドール、1H-インドロ〔1, 2-a〕インドール、6H-イソインドロ〔2, 1-a〕インドール、6H-インドロ〔1, 2-c〕〔1, 3〕ベンズオキサジン、1H-インドロ〔1, 2-b〕〔1, 2〕ベンゾチアジン、ピリミド〔4', 5': 4, 5〕ピリミド〔1, 6-a〕インドール、ピラジノ〔2', 3': 3, 4〕ピリド〔1, 2-a〕インドール、6H-ピリド〔1', 2': 3, 4〕ピリミド〔1, 6-a〕インドール、インドロ〔1, 2-b〕シノリン、インドロ〔1, 2-a〕キナゾリン、インドロ〔1, 2-c〕キナゾリン、インドロ〔2, 1-b〕キナゾリン、インドロ〔1, 2-a〕キノキサリン、インドロ〔1, 2-a〕〔1, 8〕ナフチリジン、インドロ〔1, 2-b〕-2, 6-ナフチリジン、インドロ〔1, 2-b〕〔2, 7〕ナフチリジン、インドロ〔1, 2-b〕-1, 7-ナフチリジン、インドロ〔1, 2-b〕イソキノリン、インドロ〔2, 1-a〕イソキノリン、インドロ〔1, 2-a〕キノリン、2H、6H-ピリド〔2', 1': 3, 4〕〔1, 4〕ジアゼピノ〔1, 2-a〕インドール、1H-インドロ〔2, 1-c〕〔1, 4〕ベンゾジアゼピン、2H-インドロ〔1, 2-d〕〔1, 4〕ベンゾジアゼピン、2H-インドロ〔2, 1-a〕〔2, 3〕ベンゾジアゼピン、2H-インドロ〔2, 1-b〕〔1, 3〕ベンゾジアゼピン、1H-インドロ〔1, 2-b〕〔2〕ベンズアゼピン、2H-インドロ〔1, 2-a〕〔1〕ベンズアゼピン、2H-インドロ〔2, 1-a〕〔2〕ベンズアゼピン、インドロ〔1, 2-e〕〔1, 5〕ベンゾジアソシン、インドロ〔2, 1-b〕〔3〕ベンズアゾシンなどの4環式縮合ベンゼン環から水素原子を1個除去してできる基が挙げられる。

〔0045〕上記式

〔化41〕



(式中、各記号は前記と同意義を示す) で表される基の
具体例としては、1H-イミダゾ [1', 2' : 1, 2]
ピリド [3, 4-b] インドール, 1H-イミダゾ

[1', 2' : 1, 6] ピリド [4, 3-b] インドール,
1H-イミダゾ [1', 5' : 1, 2] ピリド [3, 4-
b] インドール, 1H-イミダゾ [1', 5' : 1, 6] ピ
リド [4, 3-b] インドール, 1H-ピリド [2',
1' : 2, 3] イミダゾ [4, 5-b] インドール, イミダ
ゾ [4, 5-a] カルバゾール, イミダゾ [4, 5-c] カ
ルバゾール, ピラゾロ [3, 4-c] カルバゾール, 2H
-ピラジノ [1', 2' : 1, 5] ピロロ [2, 3-b] イ
ンドール, 1H-ピロロ [1', 2' : 1, 2] ピリミド
[4, 5-b] インドール, 1H-インドリジノ [6, 7
-b] インドール, 1H-インドリジノ [8, 7-b] イ
ンドール, インドロ [2, 3-b] インドール, インドロ
[3, 2-b] インドール, ピロロ [2, 3-a] カルバ
ゾール, ピロロ [2, 3-b] カルバゾール, ピロロ [2,
3-c] カルバゾール, ピロロ [3, 2-a] カルバ
ゾール, ピロロ [3, 2-b] カルバゾール, ピロロ [3, 2
-c] カルバゾール, ピロロ [3, 4-a] カルバ
ゾール, ピロロ [3, 4-b] カルバゾール, ピロロ [3, 4
-c] カルバゾール, 1H-ピリド [3', 4' : 4, 5]
フロ [3, 2-b] インドール, 1H-フロ [3, 4-a]
カルバゾール, 1H-フロ [3, 4-b] カルバゾール,
1H-フロ [3, 4-c] カルバゾール, 2H-フロ
[2, 3-a] カルバゾール, 2H-フロ [2, 3-c] カ
ルバゾール, 2H-フロ [3, 2-a] カルバゾール, 2
H-フロ [3, 2-c] カルバゾール, 1H-ピリド
[3', 4' : 4, 5] チエノ [2, 3-b] インドール,
チエノ [3', 2' : 5, 6] チオピラノ [4, 3-b] イ
ンドール, チエノ [3', 4' : 5, 6] チオピラノ [4,
3-b] インドール, 1H- [1] ベンゾチエノ [2, 3
-b] インドール, 1H- [1] ベンゾチエノ [3, 2-
b] インドール, 1H-チエノ [3, 4-a] カルバ
ゾール, 2H-チエノ [2, 3-b] カルバゾール, 2H-チ
エノ [3, 2-a] カルバゾール, 2H-チエノ [3, 2
-b] カルバゾール, シクロペンタ [4, 5] ピロロ
[2, 3-f] キノキサリノ, シクロペンタ [5, 6] ピ
リド [2, 3-b] インドール, ピリド [2', 3' : 3,
4] シクロペンタ [1, 2-b] インドール, ピリド
[2', 3' : 4, 5] シクロペンタ [1, 2-b] イ
ンドール, ピリド [3', 4' : 3, 4] シクロペンタ [1, 2
-b] インドール, ピリド [3', 4' : 4, 5] シクロ
ペンタ [1, 2-b] インドール, ピリド [4', 3' : 4,
5] シクロペンタ [1, 2-b] インドール, 1H-シク
ロペンタ [5, 6] ピラノ [2, 3-b] インドール, 1

H-シクロペンタ [5, 6] チオピラノ [4, 3-b] イ
ンドール, シクロペンタ [a] カルバゾール, シクロ
ペンタ [c] カルバゾール, インデノ [1, 2-b] イ
ンドール, インデノ [2, 1-b] インドール, [1, 2, 4]
トリアジノ [4', 3' : 1, 2] ピリド [3, 4-b] イ
ンドール, 1, 3, 5-トリアジノ [1', 2' : 1, 1]
ピリド [3, 4-b] インドール, 1H- [1, 4] オキ
サジノ [4', 3' : 1, 2] ピリド [3, 4-b] イ
ンドール, 1H- [1, 4] オキサジノ [4', 3' : 1, 6]
ピリド [3, 4-b] インドール, 4H- [1, 3] オキ
サジノ [3', 4' : 1, 2] ピリド [3, 4-b] イ
ンドール, インドロ [3, 2-b] [1, 4] ベン
ゾオキサジノ, 1, 3-オキサジノ [6, 5-b] カ
ルバゾール, 2H-ピリミド [2', 1' : 2, 3] [1, 3]
チアジノ [5, 6-b] インドール, 2H- [1, 3] チ
アジノ [3', 2' : 1, 2] ピリド [3, 4-b] イ
ンドール, 4H- [1, 3] チアジノ [3', 4' : 1, 2]
ピリド [3, 4-b] インドール, インドロ [2, 3-b]
[1, 4] ベンゾチアジノ, インドロ [3, 2-b]
[1, 4] ベンゾチアジノ, インドロ [3, 2-c]
[2, 1] ベンゾチアジノ, 1, 4-チアジノ [2, 3-a]
カルバゾール, [1, 4] チアジノ [2, 3-b] カ
ルバゾール, [1, 4] チアジノ [2, 3-c] カ
ルバゾール, 1, 4-チアジノ [3, 2-b] カ
ルバゾール, 1, 4-チアジノ [3, 2-c] カ
ルバゾール, 1H-インドロ [2, 3-g] プ
テリジノ, 1H-インドロ [3, 2-g] プ
テリジノ, ピラジノ [1', 2' : 1, 2] ピリ
ド [3, 4-b] インドール, ピラジノ [1', 2' : 1, 2]
ピリド [4, 3-b] インドール, 1H-ピリド [2', 3' : 5, 6]
ピラジノ [2, 3-b] インドール, 1H-ピリ
ド [3', 2' : 5, 6] ピラジノ [2, 3-b] イ
ンドール, 1H-ピリド [3', 4' : 5, 6] ピ
ラジノ [2, 3-b] インドール, ピリド [1', 2' : 1, 2]
ピリミド [4, 5-b] インドール, ピリド [1', 2' : 1, 2]
ピリミド [5, 4-b] インドール, ピリド [2', 1' :
2, 3] ピリミド [4, 5-b] インドール, ピ
リミド [1', 2' : 1, 2] ピリド [3, 4-b] イ
ンドール, ピリミド [1', 2' : 1, 6] ピ
リド [3, 4-b] インドール, ピリミド [5', 4' : 5, 6]
ピラノ [2, 3-b] インドール, ピリダジノ [4', 5' : 5, 6]
チオピラノ [4, 5-b] インドール, 1H-イ
ンドロ [3, 2-c] シンノリン, 1H-イ
ンドロ [2, 3-b] キノキサリノ, 1H-
ピラジノ [2, 3-a] カルバゾール, 1H-
ピラジノ [2, 3-b] カルバゾール, 1H-
ピラジノ [2, 3-c] カルバゾール, 1H-
ピリダジノ [3, 4-c] カルバゾール, 1H-
ピリダジノ [4, 5-b] カルバゾール, 1H-
ピリミド [4, 5-a] カルバゾール, 1H-
ピリミド [4, 5-c] カルバゾール, 1H-
ピリミド [5, 4-a] カルバゾール, 1H-
ピリミド [5, 4-b] カルバゾール, 1H-
ピリミド [5, 4-

c) カルバゾール, 7H-1,4-ジオキシノ [2', 3' : 5, 6] [1, 2] ジオキシノ [3, 4-b] インドール, 6H- [1, 4] ベンゾジオキシノ [2, 3-b] インドール, 6H- [1, 4] ベンゾジチイノ [2, 3-b] インドール, 1H-インドロ [2, 3-b] -1,5-ナフチリジン, 1H-インドロ [2, 3-b] [1, 6] ナフチリジン, 1H-インドロ [2, 3-b] [1, 8] ナフチリジン, 1H-インドロ [2, 3-c] -1,5-ナフチリジン, 1H-インドロ [2, 3-c] [1, 6] ナフチリジン, 1H-インドロ [2, 3-c] [1, 7] ナフチリジン, 1H-インドロ [2, 3-c] [1, 8] ナフチリジン, 1H-インドロ [3, 2-b] -1,5-ナフチリジン, 1H-インドロ [3, 2-b] [1, 7] ナフチリジン, 1H-インドロ [3, 2-b] [1, 8] ナフチリジン, 1H-インドロ [3, 2-c] [1, 8] ナフチリジン, インドロ [2, 3-a] キノリジン, インドロ [2, 3-b] キノリジン, インドロ [3, 2-a] キノリジン, インドロ [3, 2-b] キノリジン, ピラノ [4', 3' : 5, 6] ピリド [3, 4-b] インドール, ピリド [4', 3' : 4, 5] ピラノ [3, 2-b] インドール, ピリド [4', 3' : 5, 6] ピラノ [2, 3-b] インドール, ピリド [4', 3' : 5, 6] ピラノ [3, 4-b] インドール, 1H-インドロ [2, 3-c] イソキノリン, 1H-インドロ [3, 2-c] イソキノリン, 1H-インドロ [2, 3-c] キノリン, 1H-インドロ [3, 2-c] キノリン, 1H-ピリド [2, 3-a] カルバゾール, 1H-ピリド [2, 3-b] カルバゾール, 1H-ピリド [2, 3-c] カルバゾール, 1H-ピリド [3, 2-a] カルバゾール, 1H-ピリド [3, 2-b] カルバゾール, 1H-ピリド [3, 2-c] カルバゾール, 1H-ピリド [3, 4-a] カルバゾール, 1H-ピリド [3, 4-b] カルバゾール, 1H-ピリド [4, 3-a] カルバゾール, 1H-ピリド [4, 3-b] カルバゾール, 1H-ピリド [4, 3-c] カルバゾール, 1H-キンドリン, 1H-キニンドリン, 1H-ピラノ [3', 4' : 5, 6] ピラノ [4, 3-b] インドール, [1] ベンゾピラノ [2, 3-b] インドール, [1] ベンゾピラノ [3, 2-b] インドール, [1] ベンゾピラノ [3, 4-b] インドール, [1] ベンゾピラノ [4, 3-b] インドール, [2] ベンゾピラノ [4, 3-b] インドール, ピラノ [2, 3-a] カルバゾール, ピラノ [2, 3-b] カルバゾール, ピラノ [2, 3-c] カルバゾール, ピラノ [3, 2-a] カルバゾール, ピラノ [3, 2-c] カルバゾール, ピラノ [3, 4-a] カルバゾール, 1H-ホスフィノリノ [4, 3-b] インドール, [1] ベンゾチオピラノ [2, 3-b] インドール, [1] ベンゾチオピラノ [3, 2-b] インドール, [1] ベンゾチオピラノ [3, 4-b] インドール, [1] ベンゾチオピラノ [4, 3-b] インドール,

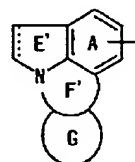
[2] ベンゾチオピラノ [4, 3-b] インドール, 1H-ベンゾ [a] カルバゾール, 1H-ベンゾ [b] カルバゾール, 1H-ベンゾ [c] カルバゾール, [1, 6, 2] オキサチアゼピノ [2', 3' : 1, 2] ピリド [3, 4-b] インドール, 1H-アゼピノ [1', 2' : 1, 2] ピリド [3, 4-b] インドール, 1H-ピリド [1', 2' : 1, 2] アゼピノ [4, 5-b] インドール, 2H-ピリド [1', 2' : 1, 2] アゼピノ [3, 4-b] インドール, 1H-ピリド [3', 2' : 5, 6] オキセピノ [3, 2-b] インドール, 1H-ピリド [4', 3' : 5, 6] オキセピノ [3, 2-b] インドール, 2H-ピリド [2', 3' : 5, 6] オキセピノ [2, 3-b] インドール, 2H-ピリド [2', 3' : 5, 6] オキセピノ [3, 2-b] インドール, 2H-ピリド [3', 4' : 5, 6] オキセピノ [3, 2-b] インドール, ピリド [2', 3' : 4, 5] シクロヘプタ [1, 2-b] インドール, ピリド [3', 2' : 3, 4] シクロヘプタ [1, 2-b] インドール, ピリド [3', 4' : 4, 5] シクロヘプタ [1, 2-b] インドール, ピリド [3', 4' : 5, 6] シクロヘプタ [1, 2-b] インドール, 2H-ピラノ [3', 2' : 2, 3] アゼピノ [4, 5-b] インドール, 1H-インドロ [3, 2-b] [1, 5] ベンズオキサゼピン, 1H-インドロ [3, 2-d] [1, 2] ベンズオキサゼピン, 1H-インドロ [2, 3-c] [1, 5] ベンゾチアゼピン, [1, 4] ジアゼピノ [2, 3-a] カルバゾール, インドロ [2, 3-b] [1, 5] ベンゾジアゼピン, インドロ [2, 3-d] [1, 3] ベンゾジアゼピン, インドロ [3, 2-b] [1, 4] ベンゾジアゼピン, インドロ [3, 2-b] [1, 5] ベンゾジアゼピン, インドロ [3, 2-d] [1, 3] ベンゾジアゼピン, インドロ [3, 2-d] [2, 3] ベンゾジアゼピン, インドロ [2, 3-a] [3] ベンズアゼピン, インドロ [2, 3-c] [1] ベンズアゼピン, インドロ [2, 3-d] [1] ベンズアゼピン, インドロ [3, 2-b] [1] ベンズアゼピン, インドロ [3, 2-c] [1] ベンズアゼピン, インドロ [3, 2-d] [1] ベンズアゼピン, 1H- [1] ベンズオキセピノ [5, 4-b] インドール, 1H- [2] ベンズオキセピノ [4, 3-b] インドール, 1H- [1] ベンゾチエピノ [4, 5-b] インドール, 1H- [1] ベンゾチエピノ [5, 4-b] インドール, ベンゾ [3, 4] シクロヘプタ [1, 2-b] インドール, ベンゾ [4, 5] シクロヘプタ [1, 2-b] インドール, ベンゾ [5, 6] シクロヘプタ [1, 2-b] インドール, ベンゾ [6, 7] シクロヘプタ [1, 2-b] インドール, シクロヘプタ [b] カルバゾール, 4H- [1, 5] オキサゾシノ [5', 4' : 1, 6] ピリド [3, 4-b] インドール, アゾシノ [1', 2' : 1, 2] ピリド [3, 4-b] イン

ドール, 2, 6-メタノ-2H-アゼシノ [4, 3-b] インドール, 3, 7-メタノ-3H-アゼシノ [5, 4-b] インドール, ピリド [1', 2' : 1, 8] アゾシノ [5, 4-b] インドール, ピリド [4', 3' : 6, 7] オキシシノ [2, 3-b] インドール, ピリド [4', 3' : 6, 7] オキシシノ [4, 3-b] インドール, 1, 5-メタノ-1H-アゼシノ [3, 4-b] インドール, 2, 6-メタノ-1H-アゼシノ [5, 4-b] インドール, 1H-ピリド [3', 4' : 5, 6] シクロオクタ [1, 2-b] インドール, 1, 4-エタノオキシシノ [3, 4-b] インドール, ピラノ [3', 4' : 5, 6] シクロオクタ [1, 2-b] インドール, 1H-インドロ [2, 3-c] [1, 2, 5, 6] ベンゾテトラゾシン, 1H-インドロ [2, 3-c] [1, 6] ベンゾジアゾシン, 6, 13b-メタノ-13bH-アゼシノ [5, 4-b] インドール, オキシシノ [3, 2-a] カルバゾール, 1H-ベンゾ [g] シクロオクタ [b] インドール, 6, 3- (イミノメタノ) -2H-1, 4-チアゾニノ [9, 8-b] インドール, 1H, 3H- [1, 4] オキサゾニノ [4', 3' : 1, 2] ピリド [3, 4-b] インドール, 2H-3, 6-エタノアゾニノ [5, 4-b] インドール, 2H-3, 7-メタノアザシクロウンデシノ [5, 4-b] インドール, 1H-6, 12b-エタノアゾニノ [5, 4-b] インドール, インドロ [3, 2-e] [2] ベンズアゾニン, 5, 9-メタノアザシクロウンデシノ [5, 4-b] インドール, 3, 6-エタノ-3H-アゼシノ [5, 4-b] インドール, 3, 7-メタノ-3H-アザシクロウンデシノ [5, 4-b] インドール, ピラノ [4', 3' : 8, 9] アゼシノ [5, 4-b] インドール, 1H-インドロ [2, 3-c] [1, 7] ベンゾジアゼシン, 1H-インドロ [3, 2-e] [2] ベンズアゼシン, ベンゾ [e] ピロロ [3, 2-b] インドール, ベンゾ [e] ピロロ [3, 2-g] インドール, ベンゾ [e] ピロロ [3, 2, 1-hi] インドール, ベンゾ [e] ピロロ [3, 4-b] インドール, ベンゾ [g] ピロロ [3, 4-b] インドール, 1H-ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] インドール, 1H-ベンゾ [g] ピロロ [1, 2-a] インドール, 2H-ベンゾ [e] ピロロ [1, 2-a] インドール, 1H-ベンゾ [f] ピロロ [2, 1-a] イソインドール, 1H-ベンゾ [g] ピロロ [2, 1-a] イソインドール, 2H-ベンゾ [e] ピロロ [2, 1-a] イソインドール, イソインドロ [6, 7, 1-cde] インドール, スピロ [シクロヘキサ-1, 5'- [5H] ピロロ [2, 1-a] イソインドール], イソインドロ [7, 1, 2-hij] キノリン, 7, 11-メタノアゾシノ [1, 2-a] インドール, 7, 11-メタノアゾシノ [2, 1-a] イソインドール, ジベンズ [cd, f] インドール, ジベンズ [cd, g] インドール, ジベンズ [d, f] インドール, 1H-ジベンズ [e, g] インドール, 1H-ジベンズ [e, g] イソインドール, ナ

フト [1, 2, 3-cd] インドール, ナフト [1, 8-e f] インドール, ナフト [1, 8-fg] インドール, ナフト [3, 2, 1-cd] インドール, 1H-ナフト [1, 2-e] インドール, 1H-ナフト [1, 2-f] インドール, 1H-ナフト [1, 2-g] インドール, 1H-ナフト [2, 1-e] インドール, 1H-ナフト [2, 3-e] インドール, 1H-ナフト [1, 2-f] イソインドール, 1H-ナフト [2, 3-e] イソインドール, スピロ [1H-カルバゾール-1, 1'-シクロヘキサ-1], スピロ [2H-カルバゾール-2, 1'-シクロヘキサ-1], スピロ [3H-カルバゾール-3, 1'-シクロヘキサ-1], シクロヘプタ [4, 5] ピロロ [3, 2-f] キノリン, シクロヘプタ [4, 5] ピロロ [3, 2-h] キノリン, アゼピノ [4, 5-b] ベンズ [e] インドール, 1H-アゼピノ [1, 2-a] ベンズ [f] インドール, 1H-アゼピノ [2, 1-a] ベンズ [f] イソインドール, ベンゾ [e] シクロヘプタ [b] インドール, ベンゾ [g] シクロヘプタ [b] インドールなどの4環式縮合ベンゼン環から水素原子を1個除去してできる基が挙げられる。

【0046】上記式

【化42】

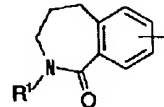
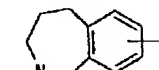
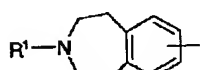
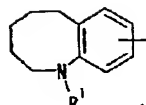
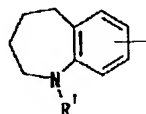
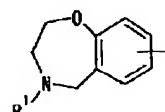
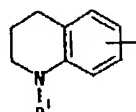
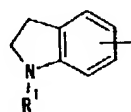
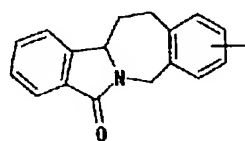


【式中、各記号は前記と同意義を示す】で表される基の具体例としては、1H-ジピロロ [2, 3-b : 3', 2', 1'-hi] インドール, スピロ [シクロペンタン-1, 2' (1'H) -ピロロ [3, 2, 1-hi] インドール], スピロ [イミダゾリジン-4, 1' (2'H) - [4H] ピロロ [3, 2, 1-ij] キノリン], ピリド [2, 3-b] ピロロ [3, 2, 1-hi] インドール, ピリド [4, 3-b] ピロロ [3, 2, 1-hi] インドール, ベンゾ [de] ピロロ [3, 2, 1-ij] キノリン, 3H-ピロロ [3, 2, 1-de] アクリジン, 1H-ピロロ [3, 2, 1-de] フェナントリジン, スピロ [シクロヘキサ-1, 6'- [6H] ピロロ [3, 2, 1-ij] キノリン], 4, 9-メタノピロロ [3, 2, 1-lm] [1] ベンゾアゾシン, スピロ [シクロヘプタン-1, 6'- [6H] ピロロ [3, 2, 1-ij] キノリン], 1H-ピラノ [3, 4-d] ピロロ [3, 2, 1-jk] [1] ベンズアゼピノ, 3H-ベンゾ [b] ピロロ [3, 2, 1-jk] [4, 1] ベンズオキサゼピノ, 7H-インドロ [1, 7-a b] [4, 1] ベンズオキサゼピノ, ベンゾ [b] ピロロ [3, 2, 1-jk] [1, 4] ベンゾジアゼピノ, インドロ [1, 7-a b] [1, 4] ベン

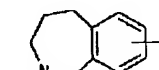
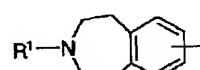
ソジアゼピン、インドロ [1, 7-a b] [1] ベンズアゼピン、インドロ [7, 1-a b] [3] ベンズアゼピン、1H-シクロヘプタ [d] [3, 2, 1-j k] [1] ベンズアゼピン、スピロ [アゼピノ [3, 2, 1-h i] インドール-7 (4H), 1'-シクロヘプタン], 4H-5, 11-メタノピロロ [3, 2, 1-n o] [1] ベンズアザシクロウンデシン、スピロ [アゼピノ [3, 2, 1-h i] インドール-7 (4H), 1'-シクロオクタン] などの4環式縮合ベンゼン環から水素原子を1個除去してできる基などがあげられる。

【0047】「芳香環 (好ましくはベンゼン環) と置換基を有していてもよい3環式複素環とが縮合する場合」の特に好ましい例としては、式

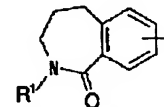
【化43】



【式中の記号は前記と同意義を示す】で表される基が挙げられる。なかでも、式



または



【式中の記号は前記と同意義を示す】で表される基などが好ましい。

【0050】 X^1 で示される「置換基を有していてもよく、主鎖の原子数が1ないし5である2価の鎖状基」における「置換基」としては、例えば (i) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、(ii) ハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、(iii) C_{1-3} アルキレンジオキシ基 (例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、(iv) ニトロ基、(v) シアノ基、(vi) ヒドロキシ基、(vii) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、(viii) C_{3-6} シクロアルキル基 (例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど)、(vii

で表される基などが挙げられる。

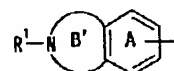
【0048】Arは、好ましくは式

【化44】



【式中の記号は前記と同意義を示す】で表される基であり、さらに好ましくは式

【化45】



【式中の記号は前記と同意義を示す】で表される基である。

【0049】Arの好ましい具体例としては、式

【化46】

【化47】

i) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、(ix) C_{6-14} アリール基 (例、フェニル、ナフチルなど)、(x) モノ- C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキル基 (例えばベンジル、フェニルエチルなどのモノフェニル- C_{1-6} アルキル基など)、(xi) ジ- C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキル基 (例えば、ジフェニルメチル、ジフェニルエチルなどのジフェニル- C_{1-6} アルキル基など) などが挙げられる。ここで、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基」および「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基」としては、前記Arにおける置換基として例示したものが用いられる。

【0051】 X^1 で示される「置換基を有していてもよ

く、主鎖の原子数が1ないし5である2価の鎖状基」における「主鎖の原子数が1ないし5である2価の鎖状基」としては、例えばO、S、CO、SO、SO、NR^{3a}、CR^{3a}R^{3b}、C=CR^{3a}R^{3b}（R^{3a}およびR^{3b}はそれぞれ独立して、水素原子、シアノ基、ヒドロキシ基、アミノ基、C₁₋₆アルキル基またはC₁₋₆アルコキシ基を示す）から選ばれる1ないし5個の2価基が結合することによって得られる2価の鎖状基が挙げられる。ここで、R^{3a}またはR^{3b}で示されるC₁₋₆アルキル基としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどが挙げられる。R^{3a}またはR^{3b}で示されるC₁₋₆アルコキシ基としては、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシなどが挙げられる。X¹は、好ましくはCO、O、NR^{3a}、S、SO、SO₂、SO₂NR^{3a}、SO₂NHCONR^{3a}、SO₂NHC(=NH)NR^{3a}、CS、CR^{3a}R^{3b}、C=CR^{3a}R^{3b}、C=N-R^{3a}またはCONR^{3a}（R^{3a}およびR^{3b}は前記と同意義を示す）などである。X¹は、さらに好ましくは、CO、O、NR^{3a}、S、SO、SO₂、SO₂NR^{3a}またはCONR^{3a}（R^{3a}は前記と同意義を示す）などである。なかでも、COまたはOなどが好ましい。また、X¹は、置換可能な位置であれば、Ar上のどの位置に置換していてもよい。

【0052】X⁴で示される「置換基を有していてもよい2価の非環式炭化水素基」における「置換基」としては、例えば前記X¹において例示した置換基などが挙げられる。該「置換基を有していてもよい2価の非環式炭化水素基」における「2価の非環式炭化水素基」としては、例えば2価のC₁₋₄非環式炭化水素基が挙げられる。該「2価のC₁₋₄非環式炭化水素基」は、好ましくは

- (1) C₁₋₄アルキレン【例えば、CH₂、(CH₂)₂、(CH₂)₃、(CH₂)₄、CH(CH₃)、CH(CH₃)₂、(CH(CH₃))₂など】；
- (2) C₂₋₄アルケニレン【例えば、CH=CH、CH₂-CH=CH、CH₂-CH=CH-CH₂、CH=C、H-CH₂-CH₂、CH₂-CH₂-CH=CH、CH=CH-CH=CHなど】；
- (3) C₂₋₄アルキニレン【例えば、C≡C、CH₂-C≡C、C≡C-CH₂、CH₂-C≡C-CH₂、C≡C-CH₂-CH₂、CH₂-CH₂-C≡Cなど】などである。X⁴は、好ましくは結合手またはC₁₋₃アルキレン、さらに好ましくはC₁₋₃アルキレンである。

【0053】X²で示される「置換基を有していてもよい2価の非環式炭化水素基」としては、例えば前記X⁴として例示した「置換基を有していてもよい2価の非環式炭化水素基」が挙げられる。X²は、好ましくはCOまたは(CH₂)_p（pは1ないし3の整数を示す）であ

る。とりわけ、COまたはCH₂が好ましい。X³で示される「置換基を有していてもよい2価の非環式炭化水素基」としては、例えば前記X⁴として例示した「置換基を有していてもよい2価の非環式炭化水素基」が挙げられる。X³は、好ましくは結合手または(CH₂)_q（qは1ないし3の整数を示す）である。とりわけ、結合手またはCH₂が好ましい。

【0054】R²で示される「塩基性置換基」は、塩基性を示す置換基である限り特に限定されない。塩基性置換基としては、例えば置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよい5ないし7員環状アミノ基、置換基を有していてもよいアミジノ基、置換基を有していてもよいグアニジノ基、置換基を有していてもよい5ないし6員含窒素複素環基などが挙げられる。「置換基を有していてもよいアミノ基」、「置換基を有していてもよい5ないし7員環状アミノ基」、「置換基を有していてもよいアミジノ基」、「置換基を有していてもよいグアニジノ基」および「置換基を有していてもよい5ないし6員含窒素複素環基」における「置換基」としては、例えば前記R¹で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」として例示したものが挙げられる。該置換基は、好ましくはニトロ、アミノ、モノ-C₁₋₆アルキルアミノ、ジ-C₁₋₆アルキルアミノなどから選ばれる1ないし2個の置換基をそれぞれ有していてもよいC₁₋₆アルキル基（好ましくは、メチル、エチル、プロピルなど）、C₆₋₁₄アリール基（好ましくはフェニルなど）、C₇₋₁₆アラルキル基（好ましくはベンジルなど）などである。

【0055】「置換基を有していてもよいアミノ基」は、好ましくは1ないし2個のC₁₋₆アルキルで置換されていてもよいアミノ基である。なかでも、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなどが好ましい。「置換基を有していてもよい5ないし7員環状アミノ基」における「5ないし7員環状アミノ基」としては、前記Arで示される「置換基を有していてもよく、縮合していてもよいベンゼン環」における「置換基」として例示したものが挙げられる。「置換基を有していてもよい5ないし7員環状アミノ基」は、好ましくは、1ないし2個のC₁₋₆アルキル基（好ましくは、メチル、エチル、プロピルなど）をそれぞれ有していてもよいピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノなどである。「置換基を有していてもよいアミジノ基」および「置換基を有していてもよいグアニジノ基」としては、前記R¹で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「置換基」として例示したものが挙げられる。

【0056】「置換基を有していてもよい5ないし6員含窒素複素環基」における「5ないし6員含窒素複素環基」としては、例えば炭素原子および1個の窒素原子以

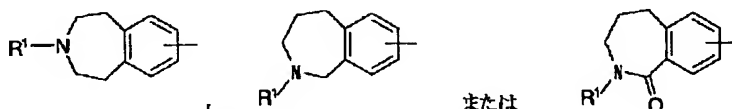
外に、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個含有していてもよい5ないし6員の含窒素複素環基であり、かつ塩基性を示す基が挙げられる。このような基としては、例えばピリジル、ピラジル、ピラジニル、ピリダジニル、イミダゾリル、4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル、ピラゾリル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペリジニル、ピロリジニル、ピペラジニルなどが挙げられる。「置換基を有していてもよい5ないし6員含窒素複素環基」は、好ましくは、 C_{1-6} アルキル基（好ましくは、メチル、エチル、プロピルなど）および C_{6-14} アリール基（好ましくはフェニルなど）から選ばれる置換基を1ないし2個有していてもよい4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリルであ

る。とりわけ、4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル、1-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル、1-エチル-4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル、1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリルなどが好ましい。

【0057】 R^2 は、好ましくは、それぞれ1ないし2個の C_{1-6} アルキルで置換されていてもよいアミノ基、5ないし7員環状アミノ基、アミジノ基、または4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル基である。なかでも、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、アミジノ、N-メチルアミジノ、4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル、1-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリルなどが好ましい。

化合物(I)は、好ましくは、Arが式

【化48】

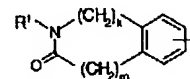


または
【化50】



【式中の記号は前記と同意義を示す】で表される基は、好ましくは、式

【化51】



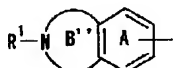
【式中、kは1ないし4の整数を、mは0ないし5の整数を、かつ(m+n)が1ないし5を、 R^1 は前記と同意義を示す】で表される基である。kは、好ましくは2または3、さらに好ましくは3である。mは、好ましくは0または1、さらに好ましくは0である。 X^{1a} は、好ましくはOである。

【0060】以下に、化合物(I)についてさらに詳述する。ここで、化合物(Ia)は、化合物(I)に含まれるため、以下の記載は、もちろん化合物(Ia)にも適用される。化合物(I)の塩としては、例えば、無機塩基との塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。無機塩基との塩の好適な例としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩などのアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩などが挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。有機

【式中、 R^1 は前記と同意義を示す】で表される基； X^1 がCOまたはO； X^4 が C_{1-3} アルキレン； X^2 がCOまたは CH_2 ； X^3 が結合手または CH_2 ；かつ R^2 がジメチルアミノ、ジエチルアミノ、アミジノ、N-メチルアミジノ、4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリルまたは1-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリルである化合物またはその塩などである。ここで、 R^1 は、好ましくは、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、ニトロ、シアノおよびヒドロキシから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい C_{7-16} アラルキル基（好ましくはベンジル）などである。

【0058】化合物(I)のうち、Arが式

【化49】



【式中、 B'' 環は1または2個のオキシ基でさらに置換された5ないし9員の含窒素複素環を、その他の各記号は前記と同意義を示す】で表される基であり、かつXが X^{1a} （ X^{1a} はO、 NR^{3a} 、S、SO、 SO_2 、 SO_2NR^{3a} 、 $SO_2NHCONR^{3a}$ 、 $SO_2NHC(=NH)NR^{3a}$ 、CS、 $CR^{3a}R^{3b}$ 、 $C=CR^{3a}R^{3b}$ 、 $C=N-R^{3a}$ または $CONR^{3a}$ （ R^{3a} および R^{3b} は前記と同意義を示す）を示す。）である化合物、すなわち化合物(Ia)は新規化合物である。ここで、 B'' 環で示される「1または2個のオキシ基でさらに置換された5ないし9員の含窒素複素環」としては、前記 B' 環として例示した「オキシ基でさらに置換されていてもよい5ないし9員の含窒素複素環」のうち、5ないし9員の含窒素複素環が1または2個のオキシ基で置換されたものが挙げられる。

【0059】前記式

酸との塩の好適な例としては、例えば、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。これらの塩のなかでも、薬学的に許容し得る塩が好ましい。例えば、化合物(Ⅰ)は、酸性官能基を有する場合、アルカリ金属塩(例えば、ナトリウム塩、カリウム塩など)、アルカリ土類金属塩(例えば、カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩など)などの無機塩、アンモニウム塩などを形成していてもよい。また、化合物(Ⅰ)は、塩基性官能基を有する場合、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、臭化水素酸塩などの無機塩；または酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩などの有機塩を形成していてもよい。

【0061】化合物(Ⅰ)は、無水物、水和物のいずれであってもよい。水和物の場合、0.5ないし3個の水分子を有していてもよいさらに、化合物(Ⅰ)は、同位元素(例、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S など)で標識されていてもよい。

【0062】化合物(Ⅰ)に関し、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回転異性体が存在する場合には、これらも化合物(Ⅰ)として含まれるとともに、自体公知の合成手法、分離手法によりそれぞれを単品として得ることができる。例えば、化合物(Ⅰ)に光学異性体が存在する場合には、ラセミ体から分割された光学異性体も化合物(Ⅰ)に包含される。該光学異性体は、自体公知の方法により製造することができる。具体的には、光学活性な合成中間体を用いる、または、最終物のラセミ体の混合物を常法に従って光学分割することにより光学異性体を得る。光学分割法としては、自体公知の方法、例えば、以下に詳述する分別再結晶法、キラルカラム法、ジアステレオマー法等が用いられる。

1) 分別再結晶法

ラセミ体と光学活性な化合物(例えば、(+)-マンデル酸、(-)-マンデル酸、(+)-酒石酸、(-)-酒石酸、(+)-1-フェネチルアミン、(-)-1-フェネチルアミン、シンコニン、(-)-シンコニジン、ブルシンなど)と塩を形成させ、これを分別再結晶法によって分離し、所望により、中和工程を経てフリーの光学異性体を得る方法。

2) キラルカラム法

【0063】ラセミ体またはその塩を光学異性体分離用カラム(キラルカラム)にかけて分離する方法。例えば液体クロマトグラフィの場合、ENANTIO-0VM(トソー社

製)あるいは、ダイセル社製 CHIRALシリーズなどのキラルカラムに光学異性体の混合物を添加し、水、種々の緩衝液(例えば、リン酸緩衝液)、有機溶媒(例えば、エタノール、メタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、トリフルオロ酢酸、ジエチルアミンなど)を単独あるいは混合した溶液として展開させることにより、光学異性体を分離する。また、例えば、ガスクロマトグラフィの場合、CP-Chirasil-DeX CB(ジューエルサイエンス社製)などのキラルカラムを使用して分離する。

3) ジアステレオマー法

ラセミ体の混合物を光学活性な試薬と化学反応によってジアステレオマーの混合物とし、これを通常の分離手段(例えば、分別再結晶、クロマトグラフィ法等)などを経て単一物質とした後、加水分解反応などの化学的な処理により光学活性な試薬部位を切り離すことにより光学異性体を得る方法。例えば、本発明化合物が分子内にヒドロキシまたは1,2級アミノを有する場合、該化合物と光学活性な有機酸(例えば、MTPA [α -メトキシ- α -(トリフルオロメチル)フェニル酢酸]、(-)-メントキシ酢酸等)などとの縮合反応に付すことにより、それぞれエステル体またはアミド体のジアステレオマーを得ることができる。一方、本発明化合物がカルボン酸基を有する場合、該化合物と光学活性アミンまたはアルコール試薬とを縮合反応に付すことにより、それぞれアミド体またはエステル体のジアステレオマーが得られる。分離されたジアステレオマーは、酸加水分解あるいは塩基性加水分解反応に付すことにより、元の化合物の光学異性体に変換される。

【0064】化合物(Ⅰ)は、プロドラッグとして用いてもよい。化合物(Ⅰ)のプロドラッグとは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物(Ⅰ)に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物(Ⅰ)に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こして化合物(Ⅰ)に変化する化合物をいう。化合物(Ⅰ)のプロドラッグとしては、化合物(Ⅰ)のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物[例、化合物(Ⅰ)のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラン化、ピロリジルメチル化、ヒバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など]；化合物(Ⅰ)の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物(例、化合物(Ⅰ)の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ヒバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など)；化合物(Ⅰ)のカルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物[例、化合物(Ⅰ)のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボ

キシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など]などが挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物(I)から製造することができる。また、化合物(I)のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件下で化合物(I)に変化するものであってもよい。

【0065】次に、化合物(I)またはその塩の製造法について述べる。以下の製造法は、化合物(I)の遊離体およびその塩に適用されるが、以下の説明では、これらを単に化合物(I)と略記することがある。以下の各工程で用いられる化合物(I)の原料化合物あるいは合成中間体は、遊離体または塩のいずれであってよいが、以下の説明では、これらを単に化合物と略記することがある。これら原料化合物あるいは合成中間体の塩としては、前記化合物(I)の塩として例示した塩が用いられる。

【0066】化合物(I)の原料化合物あるいは合成中間体は、遊離体である場合、常法に従って塩にすることができ、また塩を形成している場合、常法に従って遊離体あるいは他の塩に変換することもできる。また、これら原料化合物あるいは合成中間体は水和物であっても無水和物であってもよい。さらに、化合物(I)の原料化合物あるいは合成中間体は、前記化合物(I)の場合と同様に、光学異性体、立体異性体、位置異性体もしくは回転異性体、またはそれらの混合物であってもよい。

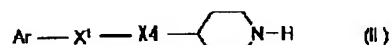
【0067】以下の各反応は、溶媒を用いずに、または必要に応じて適当な溶媒を用いて行うことができる。該溶媒は、反応を妨げない限り、一般に化学反応に用いることができる何れの溶媒でもよく、例えば炭化水素系溶媒(例えば、ヘキサン、トルエン等)、エーテル系溶媒(例えばエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン)、アミド系溶媒(例えばホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホリクトリアミド等)、ウレア系溶媒(例えば1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン等)、スルホキシド系溶媒(例えばジメチルスルホキシド等)、アルコール系溶媒(例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール、t-ブタノール等)、ニトリル系溶媒(例えばアセトニトリル、プロピオニトリル等)、ピリジン等の有機溶媒;または水等が用いられる。該溶媒の使用量は、原料化合物1ミリモルに対して通常約0.5mlないし約100ml、好ましくは約3mlないし約30mlである。反応温度は、用いる溶媒の種類により異なるが、通常約-30℃ないし約

180℃程度であり、好ましくは約0℃ないし約120℃程度である。反応時間は、反応温度により異なるが、通常約0.5時間ないし約72時間、好ましくは約1時間ないし約24時間である。反応は、通常常圧で行われるが、必要に応じて約1気圧ないし約100気圧程度の加圧条件下で行ってもよい。

【0068】以下の各工程で得られる化合物は、公知の手段、例えば濃縮、液性変換、転溶、溶媒抽出、分留、蒸留、結晶化、再結晶、クロマトグラフィー、分取高速液体クロマトグラフィー等で単離、精製し、次の反応の原料として供されるが、単離あるいは精製することなく反応混合物のまま原料として用いてもよい。以下の説明において、「縮合反応」は、必要に応じて塩基の存在下で行うことができる。該塩基としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化カリウム、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、カリウムt-ブトキシド等の無機塩基;ピリジン、ルチジン、コリジン、トリエチルアミン等の有機塩基が用いられる。該塩基の使用量は、原料化合物に対して、通常等モル量から過剰量、好ましくは約1モル当量ないし約5倍モル当量である。さらに、本反応においては、反応促進を目的として、触媒量のヨウ化化合物、例えばヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム、あるいは4-ジメチルアミノピリジン等を添加してもよい。以下の各工程の反応において、必要に応じて官能基を常法に従って保護した後に反応を行い、反応後に所望により常法に従って脱保護することができる。保護基導入反応および脱保護反応は、自体公知の手段またはそれに準じる手段により行われる。具体的には、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス(Protective groups in Organic Synthesis; John Wiley & Sons, INC.)記載の方法等が用いられる。例えば脱保護反応としては、例えば酸、塩基、還元、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム等で処理する方法等が用いられる。

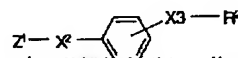
【0069】1) 化合物(I)は、例えば式

【化52】



【式中、各記号は前記と同意義を示す。】で表される化合物またはその塩(以下、化合物(II)と略記することもある)と、式

【化53】



【式中、Z¹は脱離基を示し、他の各記号は前記と同意義を示す。】で表される化合物またはその塩(以下、化合物(III)と略記することもある)とを縮合反応に付

すことにより製造することができる。Z¹で示される脱離基としては、例えばハロゲン原子（例えば塩素、臭素、ヨウ素等）、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニルオキシ基（例えば、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ等）、C₆₋₁₀アリールスルホニルオキシ基（例えばベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ等）等が用いられる。なかでも、ハロゲン原子（好ましくは、臭素、ヨウ素等）等が好ましい。

【0070】本反応は、エタノール等のアルコール系溶媒、あるいはアセトニトリル等のニトリル系溶媒中で行うことが好ましい。反応温度は、用いる溶媒の種類により異なるが、好ましくは約0℃ないし約120℃程度である。反応時間は、反応温度により異なるが、好ましくは約1時間ないし約24時間である。本反応は、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン等の塩基の存在下に行うことが好ましい。該塩基の使用量は、好ましくは、化合物(III)に対して、約1当量ないし約3当量である。さらに、必要に応じて、反応の促進を目的として、化合物(III)に対して触媒量のヨウ化化合物（例えばヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム等）、あるいは4-ジメチルアミノピリジン等を用いて

もよい。

【0071】化合物(III)は、自体公知の方法あるいはそれに準じた方法により製造することができる。化合物(II)のうち、X¹がCOである化合物は、自体公知の方法、例えば特開平10-107257に記載の方法あるいはそれに準じた方法により製造することができる。また、化合物(II)のうち、X¹がCO以外の化合物は、例えば以下に述べる合成法により製造することができる。

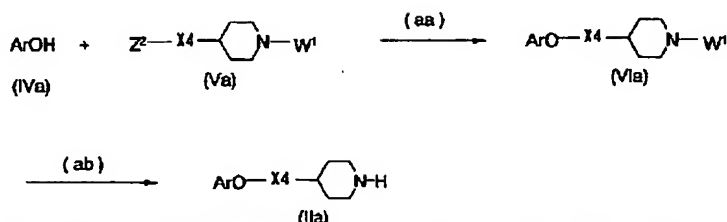
【0072】1-1) 化合物(II)のうち、X¹がOである化合物（以下、化合物(IIa)と略記することもある）は、例えば以下の反応式1-1により製造することができる。すなわち、

工程(a a)：式(IVa)で表される化合物（以下、化合物(IVa)と略記することもある）と式(Va)で表される化合物（以下、化合物(Va)と略記することもある）との縮合反応、および

工程(a b)：式(VIa)で表される化合物（以下、化合物(VIa)と略記することもある）の脱保護反応を、順次行うことにより、化合物(IIa)を製造することができる。

反応式1-1

【化54】



〔式中、Z²は脱離基を、W¹はアミノ基の保護基を、その他の記号は前記と同意義を示す。〕

【0073】工程(a a)において、化合物(IVa)と化合物(Va)との縮合反応により、化合物(VIa)を製造することができる。W¹で示されるアミノ基の保護基としては、ペプチド化学の分野において一般的に用いられているアミノ基の保護基が挙げられる。このような保護基としては、例えば前記R²で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」や「アシル基」を用いることができる。具体的には、例えばホルミル基、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキルカルボニル基（例えば、アセチル、エチルカルボニル等）、ベンゾイル基、C₁₋₆アルキルオキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル等）、C₆₋₁₄アリーロキシカルボニル基（例えば、フェノキシカルボニル等）、C₇₋₁₅アラキルオキシカルボニル基（例えば、ベンジルオキシカルボニル、フルオレニルオキシカルボニル等）等のアシル基；あるいはトリチル、フタロイル等の炭化水素基等が用いられる。なかでも、t-ブトキシカルボニル基等が

好ましい。前記「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「置換基」としては、例えばハロゲン（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、C₁₋₆アルキルカルボニル（例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニル等）、ニトロ等が挙げられる。置換基の数は、1ないし3個程度が好ましい。Z²で示される脱離基としては、前記Z¹として例示した脱離基が用いられる。なかでも、ハロゲン原子（好ましくは、臭素、ヨウ素等）等が好ましい。縮合反応は、例えば化合物(II)と化合物(III)との縮合反応と同様にして行うことができる。本反応は、例えばN、N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、例えば炭酸カリウム、水素化ナトリウム等の塩基の存在下に行うことができる。該塩基の使用量は、好ましくは、化合物(Va)に対して、約1当量ないし約3当量である。化合物(Va)は、自体公知の方法あるいはそれに準じた方法により製造することができる。化合物(Va)は、例えばジャーナル オブ メディシナル ケミストリー(J. Med. Chem.), 40, 1779-1788 (1997)、あるいは特開昭58-208289等に記載の方法あるいはそれに準じた方法により製

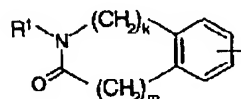
造することができる。

【0074】工程 (a b) において、化合物 (VI a) を脱保護反応に付し、 W^1 を除去することにより、化合物 (II a) を製造することができる。脱保護反応は、例えばペプチド化学の分野で一般的に用いられている方法にしたがって行なうことができる。脱保護反応は、例えば化合物 (VI a) を、鉱酸 (例えば塩酸、硫酸、臭化水素酸、ヨウ素酸、過ヨウ素酸等) 等の酸、または、アルカリ金属水酸化物 (例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム) 等の塩基の水溶液中、好ましくは約 20℃ ないし約 140℃ に保持することによって行われる。該酸または塩基の使用量は、化合物 (VI a) に対して、通常約 1 ないし約 100 当量、好ましくは約 1 ないし約 40 当量である。酸または塩基の強さとしては、通常約 0.1 規定ないし約 18 規定、好ましくは約 1 規定ないし約 12 規定である。反応時間は、反応温度にもよるが、通常約 1 時間ないし約 48 時間、好ましくは約 2 時間ないし約 24 時間である。また、脱保護反応は、パラジウム、パラジウム-炭素、ランゲ-ニッケル、ランゲ-コバルト、酸化白金等の触媒の存在下、例えばエタノール等のアルコール系溶媒や酢酸等の溶媒中で、常圧あるいは必要に応じて加圧下に接触還元反応に付すことによって行われる。また、 W^1 が *t*-ブトキシカルボニル基の場合、脱保護反応は、例えば 2,6-ルチジンまたはトリエチルアミンのような芳香族または三級アミンの存在下、例えばトリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート、トリエチルシリルトリフルオロメタンスルホネートまたは *t*-ブチルジメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート等のトリアルキルシリルトリフルオロメタンスルホネート誘導体を用いて行なうこともできる。本反応は、例えばジクロロメタン等の非

極性溶媒や、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、*N,N*-ジメチルホルムアミド等の極性非プロトン性溶媒中で行うことが好ましい。反応温度は、好ましくは約 -20℃ から室温までである。脱保護反応は、特に好ましくはジクロロメタン中、約 0℃ からほぼ室温で、トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネートと 2,6-ルチジンを用いて行われる。

【0075】工程 (a a) の原料化合物 (I V a) は、自体公知の方法あるいはそれに準じた方法により製造することができる。また、原料化合物 (I V a) のうち、 Ar が

【化 55】



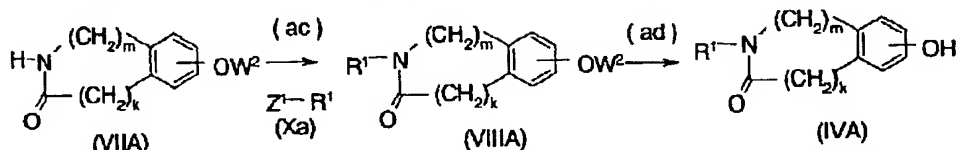
【式中、各記号は前記と同意義を示す】である化合物 (以下、化合物 (I V A) と略記することもある) は、例えば以下の反応式 1-2 により製造することができる。すなわち、

工程 (a c) : 式 (VII A) で表される化合物 (以下、化合物 (VII A) と略記することもある) と式 (X a) で表される化合物 (以下、化合物 (X a) と略記することもある) との縮合反応、および

工程 (a d) : 式 (VIII A) で表される化合物 (以下、化合物 (VIII A) と略記することもある) の脱保護反応を、順次行うことにより、化合物 (I V A) を製造することができる。

反応式 1-2

【化 56】



【式中、 W^2 はフェノール性水酸基の保護基を、その他の記号は前記と同意義を示す】

【0076】 W^2 で示されるフェノール性水酸基の保護基としては、ペプチド化学の分野において一般的に用いられているフェノール性水酸基の保護基が挙げられる。このような保護基としては、例えばプロテクトイブグループ イン オーガニック シンセシス (Protective groups in Organic Synthesis; John Wiley & Sons, INC.) に記載の保護基等が用いられる。なかでもメチル基、ベンジル基等が好ましい。化合物 (VII A) は、自体公知の方法あるいはそれに準じた方法により製造することができる。化合物 (VII A) は、例えばジャーナル オブ ケミカルソサイエティー (J. Chem. Soc. (C)), 183-188 (1969) あるいは U S P 4,080,449 等に

記載の方法あるいはそれに準じた方法により製造することができる。

【0077】工程 (a c) において、化合物 (VII A) と化合物 (X a) との縮合反応により、化合物 (VIII A) を製造することができる。縮合反応は、例えば化合物 (I I) と化合物 (I I I) との縮合反応と同様に行うことができる。本反応は、好ましくは、エタノール等のアルコール系溶媒、あるいはアセトニトリル等のニトリル系溶媒等の溶媒中で、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン等の塩基の存在下に行われる。本反応において、所望により、反応の促進を目的として、化合物 (X a) に対して触媒量のヨウ化化合物 (例えばヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム等) あるいは 4-ジメチルアミノピリジン等を用いてもよい。

【0078】工程(a d)において、化合物(VIIIA)を脱保護反応に付し、 W^2 を除去することにより、化合物(IVA)を製造することができる。脱保護反応は、ペプチド化学の分野において一般的に用いられる脱保護反応にしたがって行うことができる。例えば、 W^2 がメチル基の場合、脱保護反応は、日本化学会誌(Bull. Chem. Soc. Jpn), 44, 1986 (1971)、テトラヘドロン(Tetrahedron), 42, 3259 (1986)等に記載の方法あるいはそれに準じた方法にしたがって行うことができる。

【0079】1—2) 化合物(II)のうち、 X^1 が NR^{3a} である化合物(以下、化合物(IIb)と略記す

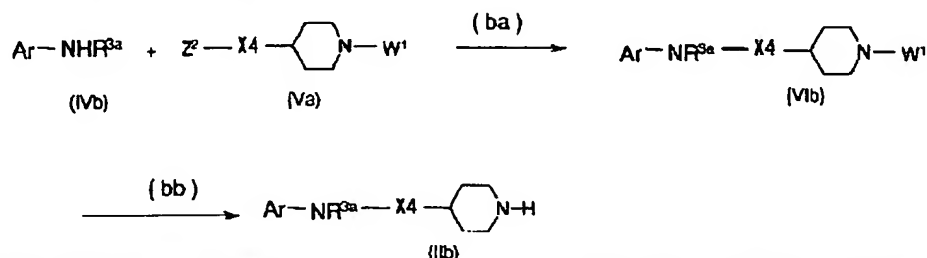
ることもある)は、以下の反応式2—1により製造することができる。すなわち、

工程(b a): 式(IVb)で表される化合物(以下、化合物(IVb)と略記することもある)と化合物(Va)との縮合反応、および

工程(b b): 式(VIb)で表される化合物(以下、化合物(VIb)と略記することもある)の脱保護反応を、順次行うことにより、化合物(IIb)を製造することができる。

反応式2—1

【化57】



[式中、各記号は前記と同意義を示す]

工程(b a)において、化合物(IVb)と化合物(Va)との縮合反応により、化合物(VIb)を製造することができる。縮合反応は、例えば化合物(II)と化合物(III)との縮合反応と同様にして行うことができる。本反応は、例えばN、N—ジメチルホルムアミド等の溶媒中、炭酸カリウム、水素化ナトリウム等塩基の存在下に行うことができる。該塩基の使用量は、好ましくは、化合物(Va)に対して、約1当量ないし約3当量である。

【0080】工程(b b)において、化合物(VIb)を脱保護反応に付し、 W^1 を除去することにより、化合物(IIb)を製造することができる。本反応は、例えば化合物(VIa)の脱保護反応と同様にして行うことができる。

【0081】また、工程(b a)の原料化合物(IV

b)は、例えば以下の反応式2—2により製造することができる。すなわち、

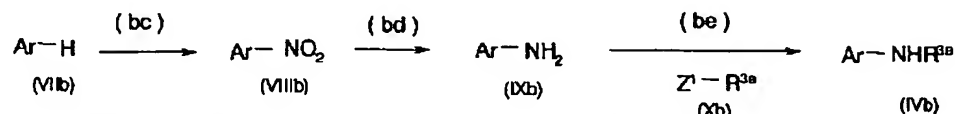
工程(b c): 式(VIIb)で表される化合物(以下、化合物(VIIb)と略記することもある)のニトロ化反応、

工程(b d): 式(VIIIb)で表される化合物(以下、化合物(VIIIb)と略記することもある)の還元反応、および

工程(b e): 式(IXb)で表される化合物(以下、化合物(IXb)と略記することもある)と式(Xb)で表される化合物(以下、化合物(Xb)と略記することもある)の縮合反応を、順次行うことにより、化合物(IVb)を製造することができる。

反応式2—2

【化58】



[式中、各記号は前記と同意義を示す]

工程(b c)において化合物(VIIb)をニトロ化することにより、化合物(VIIIb)を製造することができる。本反応は、適当なニトロ化試薬(例えば、硝酸、硝酸—硫酸、ニトロニウムトリフルオロボレート等)を用いて、公知の方法(例えば、シンセシス(Synthesis), 217-238 (1977), ケミストリー オブ ザ ニトロ アンド ニトロソグループ(Chemistry of the Nitro and Nitroso Groups), p.1-48 Wiley (1970)等に記載の方法)あるいはそれに準じた方法にしたがって行うことができる。ニトロ基は、反応可能な位置のい

れにも導入され得る。

【0082】化合物(VIIb)は、自体公知の方法あるいはそれに準じた方法により製造することができる。

化合物(VIIb)は、例えばジャーナル オブ ジ オーガニック ケミストリー (J. Org. Chem.), 34, 2235 (1969), ジャーナル オブ ジ オーガニック ケミストリー (J. Org. Chem.), 54, 5574 (1989), テトラヘドロン レターズ (Tetrahedron Lett.), 35, 3023 (1977), ブリティン オブ ザ ケミカル ソサエティー オブ ジャパン (Bull. Chem. Soc. Jpn.), 56, 2300 (198

3)、インディアン ジャーナル オブ ケミストリー (Indian. J. Chem.), , 2, 211 (1964)、インディアン ジャーナル オブ ケミストリー (Indian. J. Chem.), , 12, 247 (1974)、ブレティン オブ ザ ケミカル ソサイエティー オブ ジャパン (Bull. Chem. Soc., Jpn.), , 43, 1824 (1970)、ケミカル ファマシューティカル ブレティン (Chem. Pharm. Bull.), , 20, 1328 (1972)、ケミカルファマシューティカル ブレティン (Chem. Pharm. Bull.), , 27, 1982 (1979)、ヘルベチカ アクタ (Helv. Chem. Acta), , 46, 1696 (1963)、シンセシス (Synthesis), , 541 (1979)、U.S. 3,682,962、U.S. 3,911,126、Ger. Offen. 2,314,392、Ger. 1,545,805、ジャーナル オブ ケミカル ソサイエティー (J. Chem. Soc.), , 1381 (1949)、カナディアン ジャーナル オブ ケミストリー (Can. J. Chem.), , 42, 2904 (1964)、ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー (J. Org. Chem.), , 28, 3058 (1963)、ジャーナル オブ アメリカン ケミカル ソサイエティー (J. Am. Chem. Soc.), , 76, 3194 (1954), 87, 1397 (1965), 88, 4061 (1966)、特開昭49-41539等に記載の方法あるいはそれに準じた方法にしたがって製造することができる。

【0083】工程 (b d) において、化合物 (V I I b) の還元反応により、化合物 (I X b) を製造することができる。本反応は、公知の還元反応 (例えば、遷移金属触媒を用いた接触還元反応、酸性溶媒中スズ等の金属を用いた還元反応等) により行うことができる。本反応は、例えばオーガニック シンセシス (Organic Synthesis), Coll. Vol. 5, 829-833 (1973)、オーガニック シンセシス (Organic Synthesis), Coll. Vol. 1, 455 (1941)、ジャーナル オブ ジ アメリカン ケミカル ソサイエティー (J. Am. Chem. Soc.), , 66, 1781 (1

944)等 に記載された方法あるいはそれに準じた方法にしたがって行うことができる。

【0084】工程 (b e) において、化合物 (I X b) と化合物 (X b) との縮合反応により、化合物 (I V b) を製造することができる。縮合反応は、例えば化合物 (I I) と化合物 (I I I) との縮合反応と同様にして行うことができる。さらに、化合物 (I V b) は、化合物 (I X b) を、例えば還元アルキル化反応 (例えば、ジャーナル オブ ジ アメリカン・ケミカル ソサイエティー (J. Am. Chem. Soc.), , 87, 2767 (1965)、オーガニック シンセシス (Organic Synthesis), Coll. Vol. 4, 283-285 (1963) に記載の方法等) またはマイケル付加反応 (例えば、ヘルベチカ アクタ (Helv. Chem. Acta), , 43, 1898 (1960)、ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー (J. Org. Chem.), , 39, 2044 (1974)、シンセシス (Synthesis), , 5, 375 (1961) に記載の方法等) あるいはそれらに準じた反応に付すことによっても製造することができる。

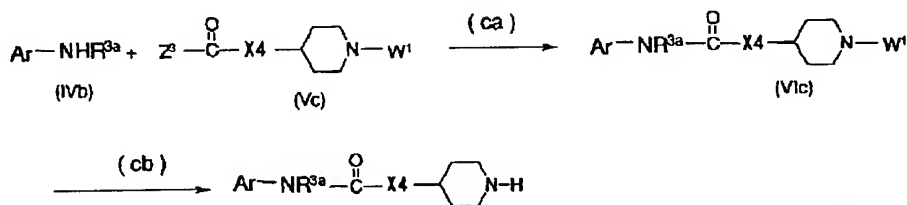
【0085】1-3 原料化合物 (I I) のうち、X¹がNR^{3a}COである化合物 (以下、化合物 (I I c) と略記することもある) は、例えば以下の反応式3により製造することができる。すなわち、

工程 (c a) : 化合物 (I V b) と式 (V c) で表される化合物 (以下、化合物 (V c) と略記することもある) のアミド化反応、

工程 (c b) : 式 (V I c) で表される化合物 (以下、化合物 (V I c) と略記することもある) の脱保護反応を、順次行うことにより、化合物 (I I c) を製造することができる。

反応式3

【化59】



[式中、Z³は脱離基を、その他の記号は前記と同意義を示す]

工程 (c a) において、化合物 (I V b) と化合物 (V c) のアミド化反応により、化合物 (V I c) を製造することができる。Z³で示される脱離基としては、例えばハロゲン原子 (例えば塩素、臭素、ヨウ素等)、C₁₋₆アルキルオキシ基 (例えば、メトキシ、エトキシ等)、C₇₋₁₅アラルキルオキシ基 (例えば、ベンジルオキシ等)、ニトロ基で置換されていてもよいC₆₋₁₀アリールオキシ基 (例えばフェノキシ、p-ニトロフェノキシ等)、ヒドロキシル基等が用いられる。なかでも、例

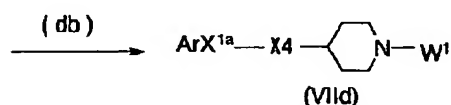
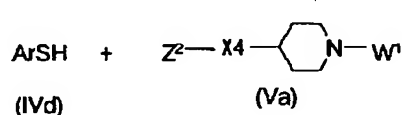
えばハロゲン原子 (好ましくは、塩素等)、ヒドロキシル基等が好ましい。

【0086】化合物 (I V b) と化合物 (V c) のアミド化反応は、適当な縮合剤や塩基を用いて行うことができる。例えば、Z³がヒドロキシル基である場合、アミド化反応は、例えばペプチド化学の分野で一般的に用いられる縮合剤を用いて行われる。該縮合剤は、好ましくは、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド等のカルボジイミド類; ジフェニルホスホリアルジド、シアノホスホン酸ジエチル等のホスホン酸類; 1-1'-カ

ルボニルビス-1H-イミダゾール等のホスゲン等価体等である。縮合剤の使用量は、化合物(IVb) 1ミリモルに対して通常約1当量ないし約5当量、好ましくは約1当量ないし約1.5当量である。また、例えば、Z³がハロゲン原子の場合、アミド化反応は、適当な塩基、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン等を用いて行われる。該塩基の使用量は、化合物(IVb)に対して通常約1当量ないし約10当量、好ましくは約1当量ないし約2当量である。

【0087】工程(cb)において、化合物(VIc)を脱保護反応に付し、W¹を除去することにより、化合物(IIc)を製造することができる。脱保護反応は、例えば化合物(VIa)の脱保護反応と同様に行うことができる。

【0088】1-4) 原料化合物(II)のうち、X



[式中、X^{1a}はS、SOまたはSO₂を示し、その他の記号は前記と同意義を示す]

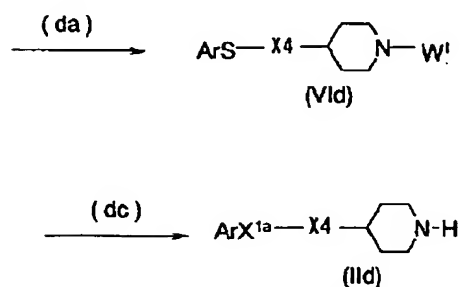
工程(da)において、化合物(IVd)と化合物(Va)との縮合反応によって、化合物(VIId)を製造することができる。縮合反応は、例えば化合物(II)と化合物(III)との縮合反応と同様に行うことができる。縮合反応は、例えばN、N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、炭酸カリウム、水素化ナトリウム等の塩基の存在下に行うことができる。該塩基の使用量は、好ましくは、化合物(Va)に対して、約1当量ないし約3当量である。

【0089】工程(db)において、化合物(VIId)を、必要に応じて酸化反応に付すことによって、化合物(VIIId)を製造することができる。酸化反応は、通常酸化剤を用いて行われる。該酸化剤としては、スルフィドの酸化剤として用いられるものであればいずれでも用いることができるが、好ましくは、例えばメタクロロ過安息香酸、過酢酸、過酸化水素、アルカリ金属過ヨウ素酸塩等が用いられる。なかでも、メタクロロ過安息香酸および過酸化水素等が好ましい。該酸化剤の使用量は、SのSOへの酸化の場合、好ましくは、化合物(VIId)に対して、約1当量ないし約1.1当量である。また、SのSO₂への酸化の場合、好ましくは、化合物(VIId)に対して、約2ないし約2.5当量である。本反応は、好ましくは、例えばジクロロメタン、クロロホルム、酢酸、酢酸エチル等の溶媒中で行われる。

¹がS、SOまたはSO₂である化合物(以下、化合物(IIId)と略記することもある)は、例えば以下の反応式4-1により製造することができる。すなわち、工程(da):式(IVd)で表される化合物(以下、化合物(IVd)と略記することもある)と化合物(Va)との縮合反応、工程(db):式(VIId)で表される化合物(以下、化合物(VIId)と略記することもある)の必要に応じた酸化反応、および工程(dc):式(VIIId)で表される化合物(以下、化合物(VIIId)と略記することもある)の脱保護反応を、順次行うことによって、化合物(IIId)を製造することができる。

反応式4-1

【化60】



【0090】工程(dc)において、化合物(VIIId)を脱保護反応に付し、W¹を除去することにより、化合物(IIId)を製造することができる。本反応は、例えば化合物(VIa)の脱保護反応と同様に行うことができる。

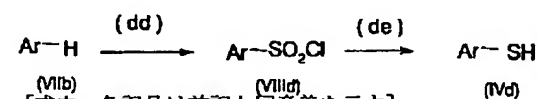
【0091】工程(da)の原料化合物(IVd)は、例えば以下の反応式4-2により製造することができる。すなわち、

工程(dd):化合物(VIIb)のクロソルホン化反応、および

工程(de):式(VIIId)で表される化合物(以下、化合物(VIIId)と略記することもある)の還元反応によって、化合物(IVd)を製造することができる。

反応式4-2

【化61】



[式中、各記号は前記と同意義を示す]

工程(dd)において、化合物(VIIb)をクロソルホン化することで化合物(VIIId)を製造することができる。本反応は、例えばクロソルホン酸、スルフリルクロリド、二酸化硫黄-塩化銅等のクロソルホン化試薬を用いて行われる。なかでも、クロソルホン酸等が好ましい。該クロソルホン化試薬の使用

量は、例えば約1当量ないし大過剰量である。本反応は、無溶媒でも溶媒を用いても行うことができるが、無溶媒での反応が特に好ましい。溶媒を用いる場合、溶媒としては、例えばジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、二硫化炭素等が好ましい。反応温度は、好ましくは約-20℃ないし約100℃である。また、クロソルホニル基は、反応可能な位置のいずれにも導入される。

【0092】工程(d e)において、化合物(V I I I d)を還元反応に付すことによって化合物(I V d)を製造することができる。本還元反応は、自体公知の方法、例えば亜鉛-酢酸、スズ-塩酸等の金属と酸の組み合わせを用いた還元反応；遷移金属触媒を用いた接触還元反応；水素化リチウムアルミニウム等の金属水素化物等を用いた還元反応等により行うことができる。なかで

も、亜鉛-酢酸を用いた還元反応が好ましい。

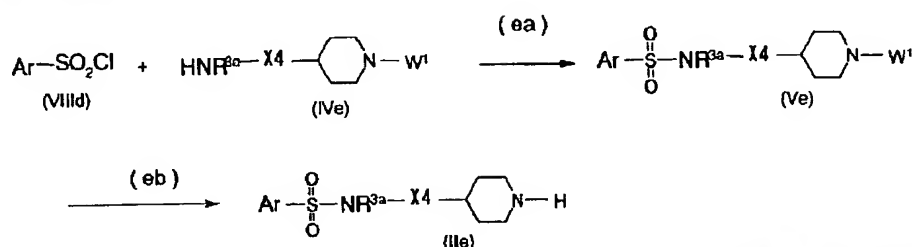
【0093】1-5) 原料化合物(I I)のうち、X¹がSO₂NR^{3a}である化合物(以下、化合物(I I e)と略記することもある)は、例えば以下の反応式5により製造することができる。すなわち、

工程(e a)：化合物(V I I I d)と式(I V e)で表される化合物(以下、化合物(I V e)と略記することもある)との縮合反応、および

工程(e b)：式(V e)で表される化合物(以下、化合物(V e)と略記することもある)の脱保護反応を、順次行うことにより、化合物(I I e)を製造することができる。

反応式5

【化62】



【式中、各記号は前記と同意義を示す】

工程(e a)において、化合物(V I I I d)と化合物(I V e)との縮合反応によって、化合物(V e)を製造することができる。縮合反応は、例えば化合物(I V b)と化合物(V c)のアミド化反応と同様にして行うことができる。化合物(I V e)は、自体公知の方法あるいはそれに準じた方法により製造することができる。化合物(I V e)またはその塩は、例えばジャーナルオブジ メディシナル ケミストリー(J. Med. Chem.), 33, 1880(1990)等に記載またはそれに準じた方法により製造することができる。

【0094】工程(e b)において、化合物(V e)を脱保護反応に付し、W¹を除去することにより、化合物(I I e)を製造することができる。脱保護反応は、例

えば化合物(V I a)の脱保護反応と同様にして行うことができる。

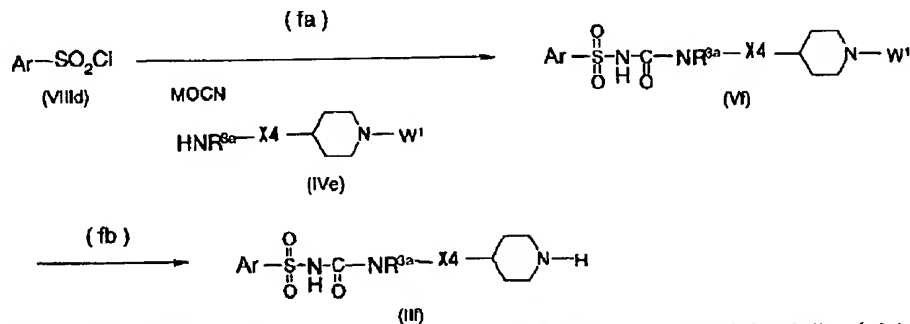
【0095】1-6) 原料化合物(I I)のうち、X¹がSO₂NHCONR^{3a}である化合物(以下、化合物(I I f)と略記することもある)は、例えば以下の反応式6により製造することができる。すなわち、

工程(f a)：化合物(V I I I d)と化合物(I V e)の縮合反応、および

工程(f b)：式(V f)で表される化合物(以下、化合物(V f)と略記することもある)の脱保護反応を、順次行うことにより、化合物(I I f)を製造することができる。

反応式6

【化63】



【式中、各記号は前記と同意義を示す】

工程(f a)において、化合物(V I I I d)とアルカリ金属イソシアナ酸塩(MOCN；ここでMはアルカリ

金属を示す。)とを反応させた後、さらに化合物(I V e)を反応させることによって、化合物(V f)を製造することができる。本反応は、例えばEP-A-759

431、特開平7-118267等に記載の方法またはそれに準じた方法にしたがって行うことができる。化合物(VIIId)とアルカリ金属イソシアネ酸塩との反応は、必要に応じて塩基の存在下で行われる。ここで、アルカリ金属は、好ましくは、カリウム等である。該塩基は、好ましくはピリジン、トリエチルアミン等である。塩基の使用量は、好ましくは、化合物(VIIId)に対して、約1当量ないし約5当量である。本反応は、好ましくは、アセトニトリル等の溶媒中で行われる。

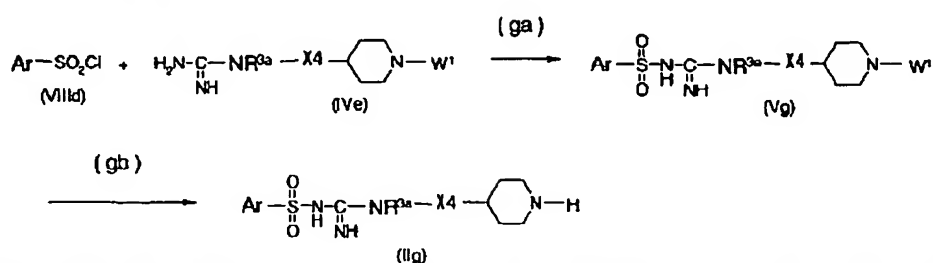
【0096】工程(fb)において、化合物(Vf)を脱保護反応に付し、W¹を除去することにより、化合物(IIIf)を製造することができる。本反応は、例えば化合物(VIa)の脱保護反応と同様にして行うことが

できる。

【0097】1-7 原料化合物(II)のうち、X¹がSO₂NHC(=NH)NR^{3a}である化合物(以下、化合物(IIg)と略記することもある)は、例えば以下の反応式7により製造することができる。すなわち、工程(ga)：化合物(VIIId)と式(IVg)で表される化合物(以下、化合物(IVg)と略記することもある)との縮合反応、および工程(gb)：式(Vg)で表される化合物(以下、化合物(Vg)と略記することもある)の脱保護反応を、順次行うことにより、化合物(IIg)を製造することができる。

反応式7

【化64】



【式中、各記号は前記と同意義を示す】

【0041】工程(ga)において、化合物(VIIId)と化合物(IVg)との縮合反応によって、化合物(Vg)を製造することができる。縮合反応は、例えば化合物(IVb)と化合物(Vc)のアミド化反応と同様にして行うことができる。化合物(IVg)は、化合物(IVe)を用いて、自体公知の方法またはそれに準じた方法により、製造することができる。化合物(IVg)は、例えば化合物(IVe)を、S-メチルイソチオウレアとの反応(例えば、ジャーナル オブ ジ オーガニック ケミストリー (J. Org. Chem.) 13, 924(1948)に記載の方法等)、シアナミドとの反応(例えば、ヘルベチカ ヒミカ アクタ (Helv. Chem. Acta), 29, 324 (1946)に記載の方法等)、および1, 3-ビス(t-ブトキシカルボニル)-2-メチル-2-チオプソドウレア(1,3-Bis(tert-butoxycarbonyl)-2-methyl-2-thiopseudourea)との反応(例えば、テトラヘドロン レターズ (Tetrahedron Lett.), 33, 6541-6542 (1992)、ジャーナル オブ ジ オーガニック ケミストリー (J. Org. Chem.), 52, 1700-1703 (1987)に記載の方

法等)等に付すことによって製造することができる。

【0098】工程(gb)において、化合物(Vg)を脱保護反応に付し、W¹を除去することにより、化合物(IIg)を製造することができる。本反応は、例えば化合物(VIa)の脱保護反応と同様にして行うことができる。

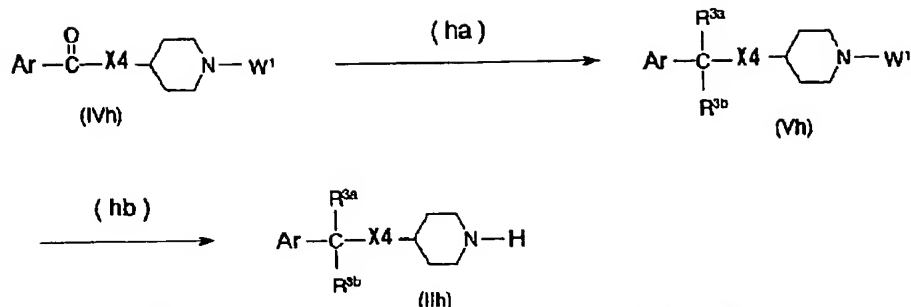
【0099】1-8 原料化合物(II)のうち、X¹がCR^{3a}R^{3b}である化合物(以下、化合物(IIh)と略記することもある)は、例えば以下の反応式8により製造することができる。すなわち、

工程(ha)：式(IVh)で表される化合物(以下、化合物(IVh)と略記することもある)のカルボニル基の変換反応、および

工程(hb)：式(Vh)で表される化合物(以下、化合物(Vh)と略記することもある)の脱保護反応を、順次行うことにより、化合物(IIh)を製造することができる。

反応式8

【化65】



[式中、各記号は前記と同意義を示す]

【0100】工程(ha)において、化合物(IVh)を適当な試薬と反応させることにより、カルボニル基を変換して、化合物(Vh)を製造することができる。このような試薬としては、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム、トリエチルシラン等の還元剤；例えばアルキルリチウム、アルキルマグネシウムハライド等の有機金属試薬；例えばシアン化水素等の求核反応剤等が用いられる。具体的には、カルボニル基の $-\text{CH}(\text{OH})-$ や $-\text{CH}_2-$ への変換は、例えば水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム、トリエチルシラン等の還元剤を用いて、適当な還元条件(例えば、トリエチルシラン-トリフルオロ酢酸、水素化リチウムアルミニウム-塩化アルミニウム、亜鉛-塩酸等の組み合わせを用いた還元等)下に行うことができる。本反応は、例えばリダクション ウィズ コンプレックス メタル ヒドライド (Reduction with Complex Metal Hydrides) Interscience, New York (1956)、ケミカル ソサイエティー レビューズ (Chem. Soc. Rev.), 5, 23 (1976)、シンセシス (Synthesis), 633 (1974)、ジャーナル オブ ジ アメリカーン ケミカル ソサイエティー (J. Am. Chem. Soc.) 91, 2967 (1969)、ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー (J. Org. Chem.), 29, 121 (1964)、 $\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{OR})_2$ (Org. Reactions), 1, 155 (1942)、アンゲバンテヘミー (Angew. Chem.), 71, 726 (1956)、シンセシス (Synthesis), 633 (1974)、ジャーナル オブ ジ アメリカーン ケミカル ソサイエティー (J. Am. Chem. Soc.), 80, 2896 (1958)、オーガニック リアクションズ (Org. Reactions), 4, 378 (1948)、ジャーナル オブ ジ アメリカーン ケミカル ソサイエティー (J. Am. Chem. Soc.), 108, 3385 (1986)等に記載の方法あるいはそれに準じた方法等にしたがって行うことができる。

【0101】また、カルボニル基の $-\text{CR}^{3c}(\text{OH})-$ (ここで R^{3c} は、 C_{1-6} アルキル基を示す。)への変換は、例えばアルキルリチウム、アルキルマグネシウムハ

ライド等の有機金属試薬を用いて、例えばグリニャールリアクションズ オブ ノンメタリック サブスタンスズ (Grignard Reactions of Nonmetallic Substances), Prentice-Hall: Englewood Cliffs, NJ, 1954, pp. 138-528、オルガノリチウム メソッド (Organolithium Methods), Academic Press: New York, 1988, pp. 67-75等に記載の方法あるいはそれに準じた方法等にしたがって行うことができる。また、カルボニル基の変換は、アドバンスド オーガニック ケミストリー (Advanced Organic Chemistry), 5th ed. Wiley-Interscience: New York, 1992, pp. 879-981等に記載の方法あるいはそれに準じた方法等によっても行うことができる。化合物(IVh)は、自体公知の方法あるいはそれに準じた方法、例えば特開平5-140149、特開平6-206875、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (J. Med. Chem.), 37, 2292 (1994)等に記載の方法あるいはそれに準じた方法等にしたがって製造することができる。工程(hb)において、化合物(Vh)を脱保護反応に付し、 W^1 を除去することにより、化合物(IIh)を製造することができる。本反応は、例えば化合物(VIa)の脱保護反応と同様にして行うことができる。

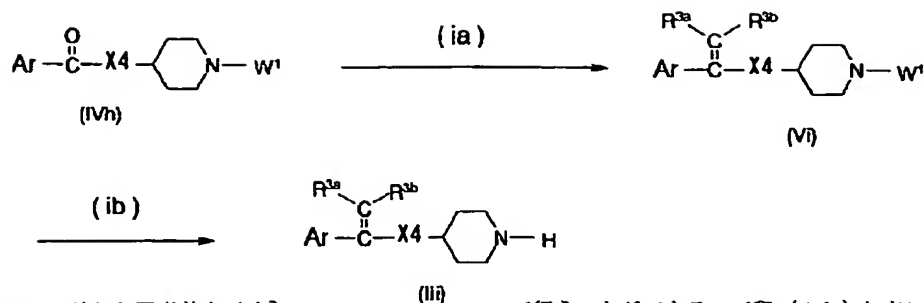
【0102】1-9) 原料化合物(II)のうち、 X^1 が $\text{C}=\text{CR}^{3a}\text{R}^{3b}$ (式中の記号は前記と同意義を示す)である化合物(以下、化合物(IIi)と略記することもある)は、例えば以下の反応式9により製造することができる。すなわち、

工程(ia): 化合物(IVh)のカルボニル基の変換反応、および

工程(ib): 式(Vi)で表される化合物(以下、化合物(Vi)と略記することもある)の脱保護反応を、順次行うことにより、化合物(IIi)を製造することができる。

反応式9

【化66】



【式中、各記号は前記と同意義を示す】

工程 (i a) において、化合物 (IVh) を適当な試薬と反応させることにより、カルボニル基を変換して、化合物 (Vi) を製造することができる。カルボニル基の変換反応としては、例えばウイティッヒ (Wittig) 反応、ホーナー—ワズワース—エモンズ (Horner-Wadsworth-Emmons) 反応、ピーターソン (Peterson) オレフィン化反応、クネーベナーゲル (Knoevenagel) 反応等が挙げられ、試薬としてはそれら反応に用いられる一般的な試薬が用いられる。本反応は、例えば、アドバンスト オーガニック ケミストリー (Advanced Organic Chemistry), 5th ed. Wiley-Interscience: New York, 1992, p. 879-981、オーガニック シンセシス (Organic Synthesis), coll. vol. 5, 751 (1973)、オーガニック シンセシス (Organic Synthesis), coll. vol. 5, 509 (1973)、シンセシス (Synthesis), 384 (1984)、オーガニック リアクションズ (Org. Reactions), 15, 204 (1967) 等に記載の方法あるいはそれに準じた方法等にしたがっ

て行うことができる。工程 (i b) において、化合物 (Vi) を脱保護反応に付し、 W^1 を除去することにより、化合物 (III) を製造することができる。本反応は、例えば化合物 (VIa) の脱保護反応と同様にして行うことができる。

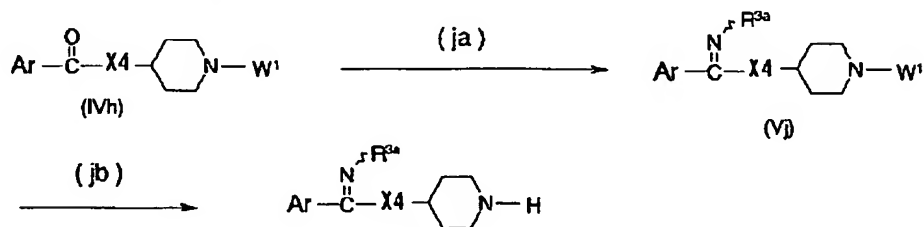
【0103】1-10 原料化合物 (II) のうち、 X^1 が $\text{C}=\text{N}-\text{R}^{3a}$ である化合物 (以下、化合物 (IIj) と略記することもある) は、例えば以下の反応式 10 により製造することができる。すなわち、

工程 (j a) : 化合物 (IVh) のカルボニル基の変換反応、および

工程 (j b) : 式 (Vj) で表される化合物 (以下、化合物 (Vj) と略称することもある) の脱保護反応を、順次行うことにより、化合物 (IIj) を製造することができる。

反応式 10

【化67】



【式中、各記号は前記と同意義を示す】

工程 (j a) において、化合物 (IVh) を適当な試薬と反応させることにより、カルボニル基を変換して、化合物 (Vj) を製造することができる。カルボニル基の変換反応に用いられる試薬としては、例えば、置換されていてもよいヒドラジンや置換されていてもよいヒドロキシルアミン等が挙げられる。ここで、「置換されていてもよいヒドラジン」や「置換されていてもよいヒドロキシルアミン」における置換基としては、例えば C_{1-6} アルキル基等が用いられる。本反応は、例えば、アドバンスト オーガニック ケミストリー (Advanced Organic Chemistry), 5th ed. Wiley-Interscience: New York, 1992, pp. 904-907、オーガニック ファンクショナル グループ プレパレーションズ (Organic Functional Group Preparations), vol. III, Academic (1983)、ロ

ッド ケミストリー オブ カーボン カンパウンドズ (Rodd's Chemistry of Carbon Compounds), vol. 1, part C, Elsevier Publishing co. (1965) 等に記載の方法あるいはそれに準じた方法等にしたがって行うことができる。工程 (j b) において、化合物 (Vj) を脱保護反応に付し、 W^1 を除去することにより、化合物 (III) を製造することができる。本反応は、例えば化合物 (VIa) の脱保護反応と同様にして行うことができる。

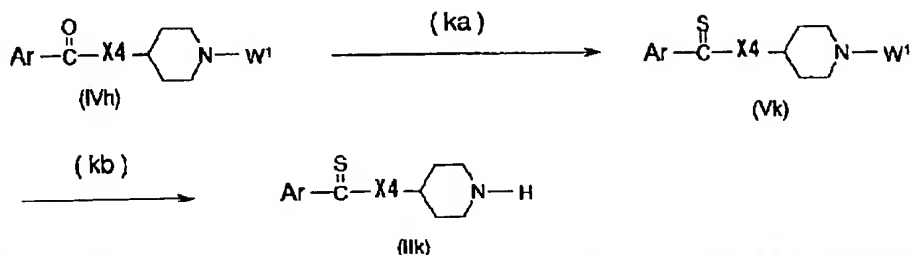
【0104】1-11 原料化合物 (II) のうち、 X^1 が CS である化合物 (以下、化合物 (IIk) と略記することもある) は、例えば以下の反応式 11 により製造することができる。すなわち、

工程 (k a) : 化合物 (IVh) のカルボニル基の変換反応、および

工程 (k b) : 式 (V k) で表される化合物 (以下、化合物 (V k) と略記することもある) の脱保護反応を、順次行うことにより、化合物 (I I k) を製造すること

ができる。

反応式 1 1
【化 6 8】



[式中、各記号は前記と同意義を示す]

工程 (k a) において、化合物 (I V h) を適当な試薬と反応させることにより、カルボニル基をチオカルボニル基に変換して、化合物 (V k) を製造することができる。カルボニル基のチオカルボニル基への変換に用いられる試薬としては、例えば硫化試薬等、好ましくは、ローソン(Lawesson)試薬、五硫化二リン、硫化水素—塩酸等が挙げられる。本反応は、シンセシス(Synthesis), 7, 543 (1991)、ジャーナル オブ ジアメリカン ケミカル ソサイエティー(J. Am. Chem. Soc.), 106, 9 34 (1984)、ジャーナル オブ ジ アメリカン ケミカル ソサイエティー(J. Am. Chem. Soc.) 68, 769 (1 946)等に記載の方法あるいはそれに準じた方法等を行うことができる。工程 (k b) において、化合物 (V k) を脱保護反応に付し、W¹を除去することにより、化合物 (I I k) を製造することができる。本反応は、例え

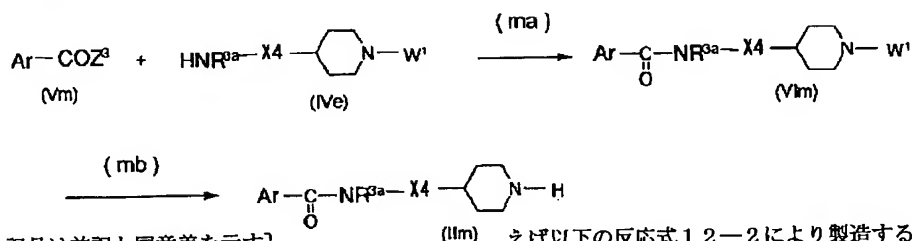
ば化合物 (V I a) の脱保護反応と同様にして行うことができる。

【0 1 0 5】1—1 2) 原料化合物 (I I) のうち、X¹がCONR^{3a}である化合物 (以下、化合物 (I I m) と略記することもある) は、以下の反応式 1 2—1 により製造することができる。すなわち、

工程 (m a) : 式 (V m) で表される化合物 (以下、化合物 (V m) と略記することもある) と化合物 (I V e) との縮合反応、および

工程 (m b) : 式 (V I m) で表される化合物 (以下、化合物 (V I m) と略記することもある) の脱保護反応を、順次行うことにより、化合物 (I I m) を製造することができる。

反応式 1 2—1
【化 6 9】



[式中、各記号は前記と同意義を示す]

工程 (m a) において、化合物 (V m) と化合物 (I V e) との縮合反応によって、化合物 (V I m) を製造することができる。縮合反応は、例えば化合物 (I V b) と化合物 (V c) のアミド化反応と同様にして行うことができる。工程 (m b) において、化合物 (V I m) を脱保護反応に付し、W¹を除去することにより、化合物 (I I m) を製造することができる。本反応は、例えば化合物 (V I a) の脱保護反応と同様にして行うことができる。

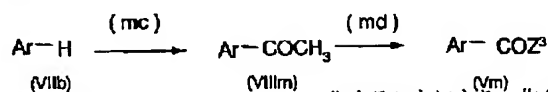
【0 1 0 6】工程 (m a) の原料化合物 (V m) は、例

えば以下の反応式 1 2—2 により製造することができる。すなわち、

工程 (m c) : 化合物 (V I I b) のアセチル化反応、および

工程 (m d) : 式 (V I I I m) で表される化合物 (以下、化合物 (V I I I m) と略記することもある) の酸化反応、および必要に応じた官能基変換を、順次行うことにより、化合物 (V m) を製造することができる。

反応式 1 2—2
【化 7 0】



[式中、各記号は前記と同意義を示す]

工程 (m c) において、化合物 (V I I b) をアセチル

化することにより、化合物 (V I I I m) を製造することができる。本反応は、一般的なフリーデルクラフツ

(Friedel-Crafts)反応の条件によって行うことができる。アセチル化は、例えば塩化アセチルや無水酢酸等を用いて行われる。本反応は、例えば特開平5-140149、特開平6-206875、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー(J. Med. Chem.), 37, 2292 (1994)等に記載の方法あるいはそれに準じた方法等にしたがって行われる。また、アセチル基は、反応可能な位置のいずれにも導入される。

【0107】工程(m d)において、化合物(V I I I m)を酸化することにより、化合物(V m)、特にZ³がヒドロキシル基である化合物を製造することができる。本反応は、通常酸化剤を用いて行われる。該酸化剤としては、例えば次亜塩素酸塩、次亜臭素酸塩、あるいは適当な塩基(例えば、水酸化ナトリウム等)の共存下でのハロゲン単体(例えば、臭素、ヨウ素等)等が挙げられる。本反応は、例えばオーガニック シンセシス(Orig. Synthesis), Coll. Vol. 2, 428 (1943)、ジャーナル オブ ジ アメリカン ケミカル ソサイエティー(J. Am. Chem. Soc.), 66, 894 (1944)等に記載の方法あるいはそれに準じた方法にしたがって行うことができる。また、必要に応じて、Z³がヒドロキシル基である化合物(V m)のヒドロキシル基を官能基変換することにより、Z³がハロゲン原子(例えば塩素、臭素、ヨウ素等)、C₁₋₆アルコキシ基(例えば、メトキシ、エト

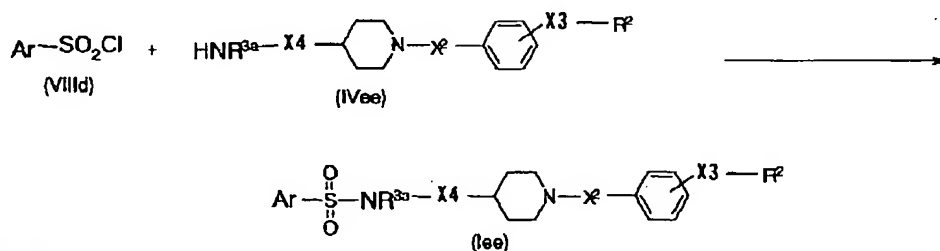
キシ等)、C₇₋₁₆アラルキルオキシ基(例えば、ベンジルオキシ等)、またはニトロで置換されていてもよいC₆₋₁₀アリールオキシ基(例えばフェノキシ、p-ニトロフェノキシ等)である化合物(V m)を製造することができる。官能基変換は、例えばアドバンスド オーガニック ケミストリー(Advanced Organic Chemistry), 5th ed. Wiley-Interscience: New York, 1992, pp. 393-396, 437-438、コンプリヘンシブ オーガニック トランスフォーメーションズ(Comprehensive Organic Transformations), VCH Publishers Inc. (1989)等に記載の方法あるいはそれに準じた方法にしたがって行うことができる。

【0108】2) 化合物(I)は、以下の方法等によっても製造することができる。

2-1) 化合物(I)のうち、X¹がSO₂NR^{3a}である化合物(以下、化合物(I e e)と略記することもある)は、以下の反応式2-1により製造することができる。すなわち、化合物(V I I I d)と式(I V e e)で表される化合物(以下、化合物(I V e e)と略記することもある)の縮合反応によって、化合物(I e e)を製造することができる。

反応式2-1

【化71】



[式中、各記号は前記と同意義を示す]

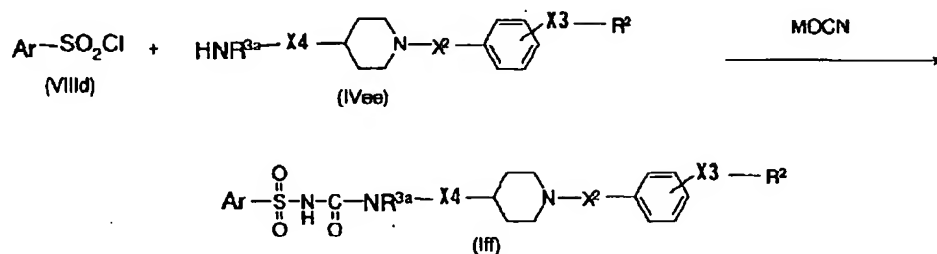
縮合反応は、例えば化合物(I V b)と化合物(V c)のアミド化反応と同様にして行うことができる。化合物(I V e e)は、自体公知の方法あるいはそれに準じた方法により製造することができる。化合物(I V e e)またはその塩は、例えばジャーナル オブ ジ メディシナル ケミストリー(J. Med. Chem.), 33, 1880 (1990)等に記載の方法またはそれに準じた方法により製造することができる。

【0109】2-2) 化合物(I)のうち、X¹がS

O₂NHCONR^{3a}である化合物(以下、化合物(I f f)と略記することもある)は、例えば以下の反応式2-2により製造することができる。すなわち、化合物(V I I I d)とアルカリ金属イソシアナ酸塩(MOCN; ここでMはアルカリ金属を示す。)とを反応させた後、さらに化合物(I V e e)を反応させることによって、化合物(I f f)を製造することができる。

反応式2-2

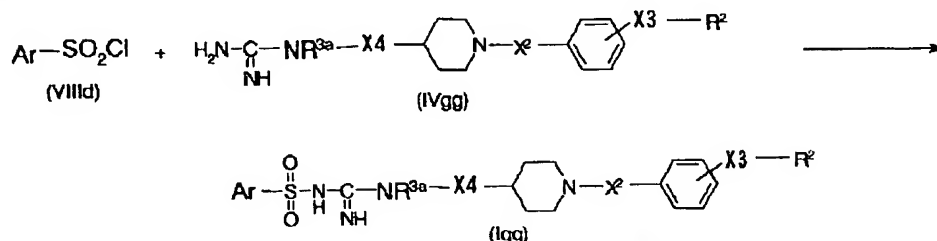
【化72】



[式中、各記号は前記と同意義を示す]

本反応は、例えば前記1—6)で述べた、化合物(V I I d)と化合物(I V e)との縮合反応と同様にして行うことができる。

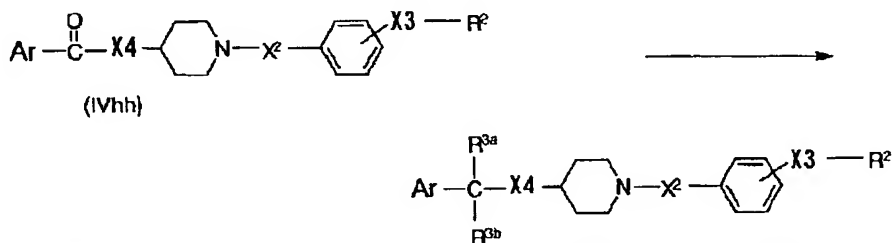
【0110】2—3) 化合物(I)のうち、X¹がS O₂NHC(=NH)NR^{3a}である化合物(以下、化合物(I g g)と略記することもある)は、例えば以下の



[式中、各記号は前記と同意義を示す]

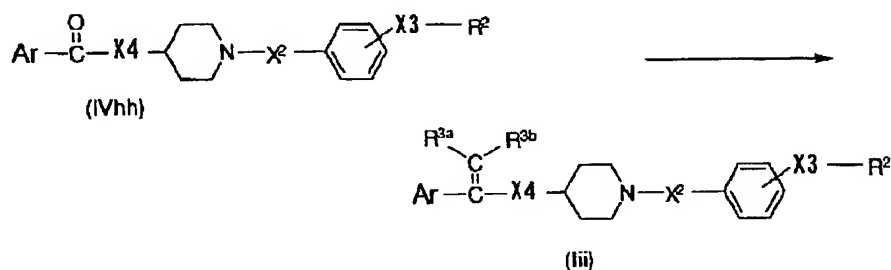
縮合反応は、例えば化合物(I V b)と化合物(V c)のアミド化反応と同様にして行うことができる。化合物(I V g g)は、例えば化合物(I V e e)を用いて、化合物(I V g)と同様にして製造することができる。

【0111】2—4) 化合物(I)のうち、X¹がC R^{3a}R^{3b}である化合物(I h h)(以下、化合物(I h h)と略記することもある)は、例えば以下の反応式2



[式中、各記号は前記と同意義を示す]

本反応は、例えば前記1—8)で述べた、化合物(I V h)の化合物(V h)への変換反応と同様にして行うことができる。化合物(I V h h)は、自体公知の方法あるいはそれに準じた方法、例えば特開平5—140149、特開平6—206875、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー(J. Med. Chem.), 37, 2292 (1994)等に記載の方法あるいはそれに準じた方法等にしたがって製造することができる。



[式中、各記号は前記と同意義を示す]

反応式2—3により製造することができる。化合物(V I I d)と式(I V g g)で表される化合物(以下、化合物(I V g g)と略記することもある)との縮合反応によって、化合物(I g g)を製造することができる。

反応式2—3
【化73】

—4により製造することができる。すなわち、式(I V h h)で表される化合物(以下、化合物(I V h h)と略記することもある)を適当な試薬と反応させることにより、カルボニル基を変換して、化合物(I h h)を製造することができる。

反応式2—4
【化74】

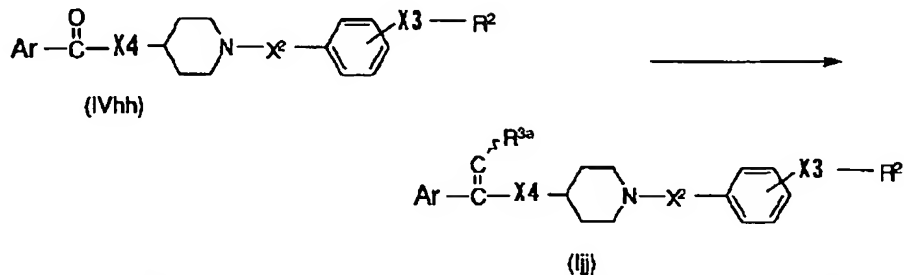
【0112】2—5) 化合物(I)のうち、X¹がC =CR^{3a}R^{3b}である化合物(以下、化合物(I i i)と略記することもある)は、例えば以下の反応式2—5により製造することができる。すなわち、化合物(I V h h)を適当な試薬と反応させることにより、カルボニル基を変換して、化合物(I i i)を製造することができる。

反応式2—5
【化75】

本反応は、例えば前記1—9)で述べた、化合物(I V

h) の化合物 (V i) への変換反応と同様にして行うことができる。

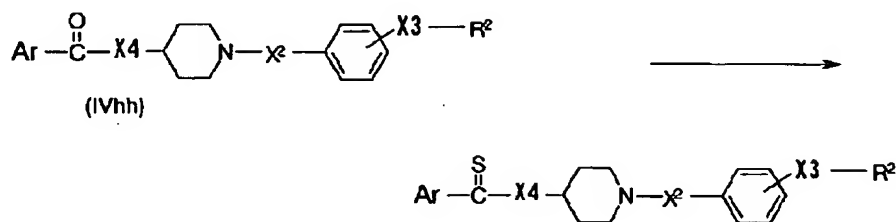
【0113】2-6) 化合物 (I) のうち、 X^1 が $C=N-R^{3a}$ (記号は前記と同意義を示す) である化合物 (以下、化合物 (I j j) と略記することもある) は、例えば以下の反応式 2-6 により製造することができ



[式中、各記号は前記と同意義を示す]

本反応は、例えば前記 1-10) で述べた、化合物 (I V h) の化合物 (V j) への変換反応と同様にして行うことができる。

【0114】2-7) 化合物 (I) のうち、 X^1 が $C=S$ である化合物 (以下、化合物 (I k k) と略記することもある) は、例えば以下の反応式 2-7 により製造す



[式中、各記号は前記と同意義を示す]

本反応は、例えば前記 1-11) で述べた、化合物 (I V h) の化合物 (V k) への変換反応と同様にして行うことができる

【0115】2-8) 化合物 (I) のうち、 X^1 が $C=ONR^{3a}$ である化合物 (以下、化合物 (I m m) と略記

る。すなわち、化合物 (I V h h) を適当な試薬と反応させることにより、カルボニル基を変換して、化合物 (I j j) を製造することができる。

反応式 2-6

【化 7 6】

ることができる。すなわち、化合物 (I V h h) を適当な試薬と反応させることにより、カルボニル基をチオカルボニル基に変換して、化合物 (I k k) を製造することができる。

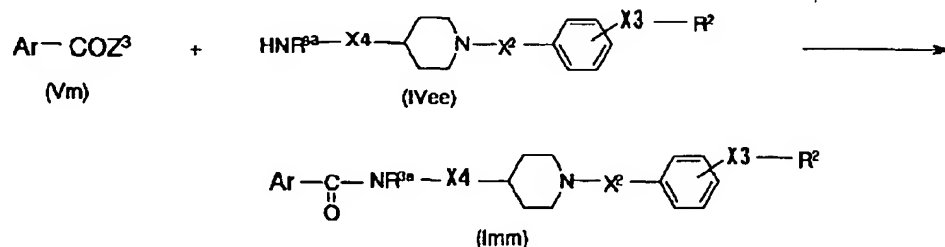
反応式 2-7

【化 7 7】

することもある) は、例えば以下の反応式 2-8 により製造することができる。すなわち、化合物 (V m) と化合物 (I V e e) との縮合反応によって、化合物 (I m m) を製造することができる。

反応式 2-8

【化 7 8】

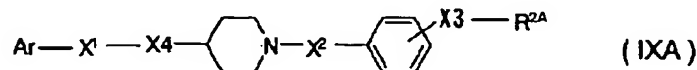


[式中、各記号は前記と同意義を示す]

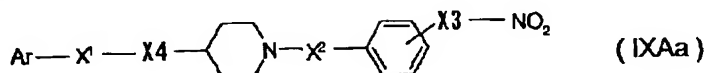
本反応は、例えば化合物 (I V b) と化合物 (V c) のアミド化反応と同様にして行うことができる。

【0116】3) また、化合物 (I) は、式

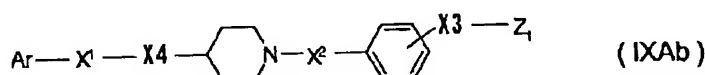
【化 7 9】



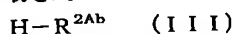
[式中、 R^{2A} は R^2 の合成前駆体を、その他の記号は前記と同意義を示す。]で表される化合物を、種々の変換反応に付すことによって製造することができる。 R^{2A} で示される「 R^2 の合成前駆体」としては、例えば、ニトロ基、前記 Z^1 として例示した脱離基、シアノ基などが



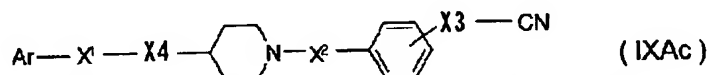
[式中、各記号は前記と同意義を示す。]で表される化合物のニトロ基を還元することにより製造することができる。本還元反応は、例えば、前記工程(b d)における化合物(V I I b)の還元反応と同様に行うことができ



[式中、各記号は前記と同意義を示す。]で表される化合物と式



[式中、 R^{2Ab} は、それぞれ C_{1-6} アルキルで置換されていてもよいアミノ基または5ないし7員環状アミノ基を、その他の記号は前記と同意義を示す。]で表される化合物とを縮合反応に付すことにより製造することができる。 R^{2Ab} に関し、「 C_{1-6} アルキルで置換されていてもよいアミノ基または5ないし7員環状アミノ基」と



[式中、各記号は前記と同意義を示す。]で表される化合物を、塩化水素存在下にアルコールと反応させた後、種々のアミンと反応させることにより製造することができる。本反応は、例えばオーガニックシンセシス(Org. Synth.), I, 5 (1941)やMethoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl), Band XI/2, Georg Thieme (1958), p3 8-72に記載の方法あるいはそれに準じた方法により行うことができる。

【0119】化合物(I)またはその塩(以下、本発明化合物と略記することがある)は、優れたMCH受容体拮抗作用を有するため、MCHに起因する疾患の予防・治療剤として有用である。また、本発明化合物は、毒性も低く、経口吸収性および脳内移行性に優れている。したがって、本発明化合物を含有するメラニン凝集ホルモン拮抗剤(以下、MCH拮抗剤と略記することがある)は、哺乳動物(例えば、ラット、マウス、モルモット、ウサギ、ヒツジ、ウマ、ブタ、ウシ、サル、ヒトなど)に対し、MCHに起因する疾患の予防・治療剤などとして安全に投与される。ここで、MCHに起因する疾患としては、例えば肥満症[例、悪性肥満細胞症(malignant mastocytosis)、外因性肥満(exogenous obesity)、過インシュリン性肥満(hyperinsular obesity)、過血漿性肥満(hyperplasmic obesity)、下垂体性肥満(hypophyseal adi-

posity)、減血漿性肥満(hypoplastic obesity)、甲状腺機能低下肥満(hypothyroid obesity)、視床下部性肥満(hypothalamic obesity)、症候性肥満(symptomatic obesity)、小児肥満(infantile obesity)、上半身肥満(upper body obesity)、食事性肥満(alimentary obesity)、性機能低下性肥満(hypogonadal obesity)、全身性肥満細胞症(systemic mastocytosis)、単純性肥満(simple obesity)、中心性肥満(central obesity)など]、摂食亢進症(hyperphagia)、情動障害、性機能障害などが挙げられる。

また、変換反応は、自体公知の方法にしたがって行われる。
【0117】3-1) 化合物(I)のうち、 R^2 がアミノ基である化合物は、例えば式
【化80】

る。3-2) 化合物(I)のうち、 R^2 がそれぞれ C_{1-6} アルキルで置換されていてもよいアミノ基または5ないし7員環状アミノ基である化合物は、例えば式
【化81】

しては、前記 R^2 として例示したものが挙げられる。本縮合反応は、例えば、化合物(I I)と化合物(I I I)との縮合反応と同様にして行うことができる。

【0118】3-3) 化合物(I)のうち、 R^2 が置換基を有していてもよいアミジノ基または置換基を有していてもよい5ないし6員含窒素複素環基(好ましくはイミダゾリル基)である化合物は、例えば、式
【化82】

posity)、減血漿性肥満(hypoplastic obesity)、甲状腺機能低下肥満(hypothyroid obesity)、視床下部性肥満(hypothalamic obesity)、症候性肥満(symptomatic obesity)、小児肥満(infantile obesity)、上半身肥満(upper body obesity)、食事性肥満(alimentary obesity)、性機能低下性肥満(hypogonadal obesity)、全身性肥満細胞症(systemic mastocytosis)、単純性肥満(simple obesity)、中心性肥満(central obesity)など]、摂食亢進症(hyperphagia)、情動障害、性機能障害などが挙げられる。

【0120】本発明化合物は、糖尿病、糖尿病合併症(例、糖尿病性網膜症、糖尿病性神経症、糖尿病性腎症など)、動脈硬化症、膝関節炎などの生活習慣病の予防・治療薬としても有用である。さらに、本発明化合物は、摂食抑制薬としても有用である。本発明のMCH拮抗剤および医薬組成物は、食事療法(例、糖尿病の食事療法など)、運動療法と併用することもできる。

【0121】本発明のMCH拮抗剤および医薬組成物は、それぞれ化合物(I)または(I a)を、そのままあるいは薬理学的に許容される担体とともに、自体公知の手段に従って製剤化することによって製造される。

【0122】ここで、薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物

質、例えば、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などが挙げられる。また、製剤化の際に、必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤などの添加物を用いることもできる。賦形剤としては、例えば、乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。結合剤としては、例えば、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどが挙げられる。崩壊剤としては、例えば、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（L-HPC）などが挙げられる。

【0123】溶剤としては、例えば、注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油などが挙げられる。溶解補助剤としては、例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどが挙げられる。懸濁化剤としては、例えば、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子などが挙げられる。

【0124】等張化剤としては、例えば、ブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトールなどが挙げられる。緩衝剤としては、例えば、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。無痛化剤としては、例えば、ベンジルアルコールなどが挙げられる。防腐剤としては、例えば、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。抗酸化剤としては、例えば、亜硫酸塩、アスコルビン酸などが挙げられる。

【0125】本発明のMCH拮抗剤および医薬組成物の剤型としては、例えば、錠剤（糖衣錠、フィルムコーティ

ング錠を含む）、散剤、顆粒剤、カプセル剤（ソフトカプセルを含む）、液剤などの経口剤；注射剤（例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤など）、外用剤（例、経鼻投与製剤、経皮製剤、軟膏剤など）、坐剤（例、直腸坐剤、膣坐剤など）、徐放剤（例、徐放性マイクロカプセルなど）、ペレット、点滴剤などの非経口剤などとして、経口的または非経口的（例、局所、直腸、静脈投与等）に安全に投与することができる。

【0126】本発明のMCH拮抗剤中の化合物（I）の含有量、および本発明の医薬組成物中の化合物（Ia）の含有量は、例えば、それぞれMCH拮抗剤または医薬組成物全体の約0.1ないし100重量%である。本発明のMCH拮抗剤および医薬組成物の投与量は、投与対象、投与ルート、疾患などにより適宜選択される。例えば、本発明のMCH拮抗剤または医薬組成物を、肥満症の成人患者（体重約60kg）に経口投与する場合の1日当たりの投与量は、それぞれ有効成分である化合物（I）または（Ia）として、約0.1ないし約500mg、好ましくは約1ないし約100mg、さらに好ましくは約5ないし約100mgであり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。

【0127】本発明のMCH拮抗剤および医薬組成物は、例えば「肥満症の治療効果の増強」、「MCH拮抗剤の使用量の低減」などを目的として、本発明のMCH拮抗剤および医薬組成物に悪影響を及ぼさない併用薬剤を用いることができる。このような併用薬剤としては、例えば「糖尿病治療薬」、「糖尿病合併症治療薬」、「MCH拮抗剤以外の抗肥満薬」、「高血圧治療薬」、「高脂血症治療薬」、「関節炎治療薬」、「抗不安薬」、「抗うつ薬」などが挙げられる。これらの併用薬剤は、2種以上を適宜の割合で組合わせて用いてもよい。

【0128】上記「糖尿病治療薬」としては、例えばインスリン抵抗性改善薬、インスリン分泌促進薬、ビッグアニド剤、インスリン、 α -グルコシダーゼ阻害薬、 β 3アドレナリン受容体作動薬などが挙げられる。インスリン抵抗性改善薬としては、例えばピオグリタゾンまたはその塩（好ましくは塩酸塩）、ログリタゾン、ロシグリタゾンまたはその塩（好ましくはマレイン酸塩）、JTT-501、GI-262570、MCC-555、YM-440、DRF-2593、BM-13-1258、KRP-297、CS-011などが挙げられる。インスリン分泌促進薬としては、例えばスルフォニル尿素剤が挙げられる。該スルフォニル尿素剤の具体例としては、例えばトルブタミド、クロロプロバミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミドおよびそのアンモニウム塩、グリベンクラミド、グリクラジド、グリメピリドなどが挙げられる。上記以外にも、インスリン分泌促進剤としては、例えばレバグリニド、ナテグリニド、KAD-1229、JTT-608などが挙げられる。

【0129】 ビグアナイド剤としては、例えばメトホルミン、ブホルミンなどが挙げられる。インスリンとしては、例えばウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン；ブタの膵臓から抽出されたインスリンから酵素的に合成された半合成ヒトインスリン；大腸菌、イーストを用い遺伝子工学的に合成したヒトインスリンなどが挙げられる。インスリンとしては、0.45から0.9 (w/w) %の亜鉛を含むインスリン亜鉛；塩化亜鉛、硫酸プロタミンおよびインスリンから製造されるプロタミンインスリン亜鉛なども用いられる。さらに、インスリンは、そのフラグメントあるいは誘導体（例、INS-1など）であってもよい。なお、インスリンには、超速効型、速効型、二相型、中間型、持続型など種々のものが含まれるが、これらは患者の病態により適宜選択できる。α-グルコシダーゼ阻害薬としては、例えばアカルボース、ボグリボース、ミグリトール、エミグリテートなどが挙げられる。β3アドレナリン受容体作動薬としては、例えばAJ-9677、BMS-196085、SB-226552、SR-58611-A、CP-114271、L-755507などが挙げられる。上記以外にも、「糖尿病治療薬」としては、例えばエルゴセツト、プラムリントイド、レブチン、BAY-27-9955などが挙げられる。

【0130】 上記「糖尿病合併症治療薬」としては、例えばアルドース還元酵素阻害薬、グリケーション阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬などが挙げられる。アルドース還元酵素阻害剤としては、例えばトルレスタット；エパルレスタット；イミレスタット；ゼナレスタット；SNK-860；ゾボルレスタット；ARI-509；AS-3201などが挙げられる。グリケーション阻害薬としては、例えばピマゲジンなどが挙げられる。プロテインキナーゼC阻害薬としては、例えばNGF、LY-333531などが挙げられる。上記以外にも、「糖尿病合併症治療薬」としては、例えばアルプロスタジル、塩酸チアプリド、シロスタゾール、塩酸メキシレチン、イコサペント酸エチル、メマンチン (memantine)、ピマゲドリン (pimagedline；ALT-711) などが挙げられる。

【0131】 上記「MCH拮抗剤以外の抗肥満薬」としては、例えばリパーゼ阻害薬、食欲抑制薬などが挙げられる。リパーゼ阻害薬としては、例えばオルリスタット、AZM-131などが挙げられる。食欲抑制薬としては、例えばマジンドール、デクスフェンフラミン、フルオキセチン、シブトラミン、パイアミンなどが挙げられる。上記以外にも、「MCH拮抗剤以外の抗肥満薬」としては、例えばリブスタチン、FPL-15849、ER-230、OB protein、AZM-090、P-57、LY-355101などが挙げられる。また、前記「糖尿病治療薬」として例示したβ3アドレナリン受容体作動薬およびレブチンを「MCH拮抗剤以外の抗肥満薬」として用いてもよい。

【0132】 上記「高血圧治療薬」としては、例えばアンジオテンシン変換酵素阻害薬、カルシウム拮抗薬、カリウムチャンネル開口薬、アンジオテンシンII拮抗薬などが挙げられる。アンジオテンシン変換酵素阻害薬としては、例えばカプトプリル、エナラプリル、アラセプリル、（塩酸）デラプリル、リジノプリル、イミダプリル、ベナゼプリル、シラザプリル、テモカプリル、トランドラプリル、（塩酸）マニジピンなどが挙げられる。カルシウム拮抗薬としては、例えばニフェジピン、アムロジピン、エホニジピン、ニカルジピンなどが挙げられる。カリウムチャンネル開口薬としては、例えばレブクロマカリム、L-27152、AL0671、NIP-121などが挙げられる。アンジオテンシンII拮抗薬としては、例えばロサルタン、カンデサルタンシレキシチル、バルサルタン、イルベサルタン、CS-866、E4177などが挙げられる。

【0133】 上記「高脂血症治療薬」としては、例えばHMG-CoA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物などが挙げられる。HMG-CoA還元酵素阻害薬としては、例えばプラバスタチン（ナトリウム塩）、セリバスタチン（ナトリウム塩）、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、リバンチルなどが挙げられる。フィブラート系化合物としては、例えばベザフィブラート、クリノフィブラート、クロフィブラート、シンフィブラートなどが挙げられる。

【0134】 上記「関節炎治療薬」としては、例えばイブプロフェンなどが挙げられる。上記「抗不安薬」としては、例えばクロルジアゼポキンド、ジアゼパム、オキサゾラム、メダゼパム、クロキサゾラム、プロマゼパム、ロラゼパム、アルプラゾラム、フルジアゼパムなどが挙げられる。上記「抗うつ薬」としては、例えば、フルオキセチン、フルボキサミン、イミプラミン、パロキセチン、サートラリンなどが挙げられる。

【0135】 前記した併用薬剤の投与時期は限定されず、MCH拮抗剤または医薬組成物と併用薬剤とを、投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている投与量に準ずればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせ等により適宜選択することができる。併用薬剤の投与形態は、特に限定されず、投与時に、MCH拮抗剤または医薬組成物と併用薬剤とが組み合わせられていればよい。このような投与形態としては、例えば、1) MCH拮抗剤または医薬組成物と併用薬剤とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、2) MCH拮抗剤または医薬組成物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時投与、3) MCH拮抗剤または医薬組成物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、4) MCH拮抗剤または医薬組成物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、5) MCH拮抗剤ま

たは医薬組成物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与（例えば、MCH拮抗剤または医薬組成物；併用薬剤の順序での投与、あるいは逆の順序での投与）などが挙げられる。MCH拮抗剤または医薬組成物と併用薬剤との配合比は、投与対象、投与ルート、疾患等により適宜選択することができる。

【0136】

【発明の実施の形態】本発明は、さらに以下の参考例、実施例、製剤例、実験例によって詳しく説明されるが、これらは本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。以下の参考例、実施例中の「室温」は0ないし30℃を示し、有機層の乾燥には無水硫酸マグネシウムまたは無水硫酸ナトリウムを用いた。「%」は特記しない限り重量パーセントを意味する。赤外吸収スペクトルは、フーリエ変換形赤外分光光度計を用い、拡散反射法で測定した。

【0137】本明細書中で用いられているその他の略号は下記の意味を示す。

s : シングレット (singlet)
d : ダブルレット (doublet)
t : トリプレット (triplet)
q : クアルテット (quartet)
m : マルチプレット (multiplet)
br : ブロード (broad)
J : カップリング定数 (coupling constant)
Hz : ヘルツ (Hertz)
CDCl₃ : 重クロロホルム
DMSO-d₆ : 重ジメチルスルホキシド
THF : テトラヒドロフラン
DMF : N, N-ジメチルホルムアミド
DMSO : ジメチルスルホキシド
WSCD : 1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド
WSC : 1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド 塩酸塩
¹H-NMR : プロトン核磁気共鳴 (通常フリー体をCDCl₃中で測定した。)
IR : 赤外吸収スペクトル
Me : メチル
Et : エチル
HOBt : 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール
IPE : ジイソプロピルエーテル
DMAP : 4-ジメチルアミノピリジン

【0138】本明細書中、塩基やアミノ酸などを略号で表示する場合、これらの略号は、IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclatureによる略号あるいは当該分野における慣用略号に基づくものであり、その例を下記す

る。またアミノ酸に関し光学異性体があり得る場合は、特に明示しなければL体を示すものとする。

DNA : デオキシリボ核酸
cDNA : 相補的デオキシリボ核酸
A : アデニン
T : チミン
G : グアニン
C : シトシン
RNA : リボ核酸
mRNA : メッセンジャーリボ核酸
dATP : デオキシアデノシン三リン酸
dTTP : デオキシチミジン三リン酸
dGTP : デオキシグアノシン三リン酸
dCTP : デオキシシチジン三リン酸
ATP : アデノシン三リン酸
EDTA : エチレンジアミン四酢酸
SDS : ドデシル硫酸ナトリウム
EIA : エンザイムイムノアッセイ
Gly : グリシン
Ala : アラニン
Val : バリン
Leu : ロイシン
Ile : イソロイシン
Ser : セリン
Thr : スレオニン
Cys : システイン
Met : メチオニン
Glu : グルタミン酸
Asp : アスパラギン酸
Lys : リジン
Arg : アルギニン
His : ヒスチジン
Phe : フェニルアラニン
Tyr : チロシン
Trp : トリプトファン
Pro : プロリン
Asn : アスパラギン
Gln : グルタミン
pGlu : ビログルタミン酸
Me : メチル基
Et : エチル基
Bu : ブチル基
Ph : フェニル基
TC : チアゾリジン-4 (R) -カルボキサミド基

【0139】また、本明細書中で繁用される置換基、保護基および試薬を下記の記号で表記する。

Tos : p-トルエンスルホニル
CHO : ホルミル
Bzl : ベンジル

Cl ₂ Bz l	: 2, 6-ジクロロベンジル
Bom	: ベンジルオキシメチル
Z	: ベンジルオキシカルボニル
Cl-Z	: 2-クロロベンジルオキシカルボニル
Br-Z	: 2-ブロモベンジルオキシカルボニル
Boc	: t-ブトキシカルボニル
DNP	: ジニトロフェノール
Trt	: トリチル
Bum	: t-ブトキシメチル
Fmoc	: N-9-フルオレニルメトキシカルボニル
HOBt	: 1-ヒドロキシベンズトリアゾール
HOObt	: 3, 4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1, 2, 3-ベンゾトリアジン
HONB	: 1-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2, 3-ジカルボジイミド
DCC	: N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド

【0140】本明細書の配列表の配列番号は、以下の配列を示す。

【配列番号：1】ラットSLC-1をコードするcDNAのスクリーニングに使用した合成DNAを示す。

【配列番号：2】ラットSLC-1をコードするcDNAのスクリーニングに使用した合成DNAを示す。

【配列番号：3】ラットSLC-1の全アミノ酸配列を示す。

【配列番号：4】5'側にSal I認識配列が付加され、また3'側にSpe I認識配列が付加されたラットSLC-1cDNAの全塩基配列を示す。

【配列番号：5】ラットSLC-1発現CHO細胞の各クローンにおけるSLC-1mRNAの発現量を測定するために使用したリボプローブ (riboprobe) を示す。

【配列番号：6】ヒトSLC-1をコードするcDNAを取得するために使用した合成DNAを示す。

【配列番号：7】ヒトSLC-1をコードするcDNAを2本鎖にするために使用したプライマーを示す。

【配列番号：8】ヒトSLC-1をコードするcDNA全塩基配列を示す。

【配列番号：9】ヒトSLC-1の全アミノ酸配列を示す。

【配列番号：10】ヒトSLC-1(S)をコードするcDNAのスクリーニングに使用した合成DNAを示す。

【配列番号：11】ヒトSLC-1(S)をコードするcDNAのスクリーニングに使用した合成DNAを示す。

【配列番号：12】ヒトSLC-1(L)をコードするcDNAのスクリーニングに使用した合成DNAを示す。

【配列番号：13】ヒトSLC-1(L)をコードするcDNAのスクリーニングに使用した合成DNAを示す。

【配列番号：14】5'側にSal I認識配列が付加され、

また3'側にSpe I認識配列が付加されたヒトSLC-1(S) cDNAの全塩基配列を示す。

【配列番号：15】5'側にSal I認識配列が付加され、また3'側にSpe I認識配列が付加されたヒトSLC-1(L) cDNAの全塩基配列を示す。

【配列番号：16】ヒトSLC-1(S)発現CHO細胞およびヒトSLC-1(L)発現CHO細胞の各クローンにおけるSLC-1mRNAの発現量を測定するために使用したリボプローブ (riboprobe) を示す。

【0141】後述の参考例1-6で得られた配列番号：9で表される塩基配列をコードするDNAを含むプラスミドによる形質転換体 *Escherichia coli* DH10B/phSLC1L8は、平成11年2月1日から通商産業省工業技術院生命工学工業技術研究所 (NIBH) に寄託番号FERM BP-6632として、平成11年1月21日から財団法人・発酵研究所 (IFO) に寄託番号IFO 16254として寄託されている。

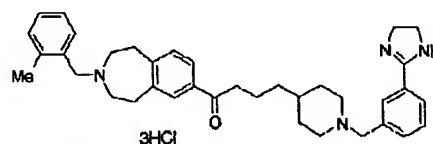
【0142】

【実施例】参考例1

自体公知の方法 (WO98/46590等に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法) にしたがって、下記化合物を得た。

1) 4-[1-[[3-(4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル)フェニル]メチル]-4-ピペリジニル]-1-[3-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-プタノン 3塩酸塩

【化83】

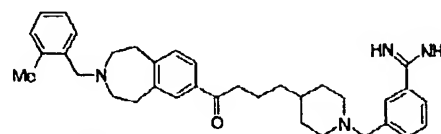


無色粉末。融点 183-185℃。

¹H NMR (CDCl₃, free base) δ 1.10-1.40 (5H, m), 1.60-1.80 (4H, m), 1.80-2.00 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.55-2.70 (4H, m), 2.75-3.00 (9H, m), 3.49 (2H, s), 3.54 (2H, s), 3.78 (4H, s), 7.10-7.20 (4H, m), 7.25-7.45 (3H, m), 7.60-7.75 (4H, m)。

2) 3-[[4-[4-[3-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-4-オキソブチル]-1-ピペリジニル]メチル]-1-ベンゼンカルボキシイミダミド

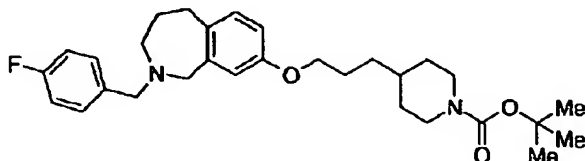
【化84】



無色結晶。融点 150-152℃。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.10-1.40 (5H, m),

m), 1.60-1.82 (4H, m), 1.84-2.05 (5H, m), 2.39 (3H, s), 2.55-2.70 (4H, m), 2.74-3.02 (8H, m), 3.45-3.60 (4H, m), 7.10-7.37 (5H, m), 7.40-7.80 (6H, m).
 元素分析値 $C_{35}H_{44}N_4O \cdot 3H_2O$ として



1) 4-フルオロベンジルクロリド (2.87ml) を、8-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン (3.89g)、炭酸カリウム (4.0g) とヨウ化カリウム (触媒量) のエタノール (150ml) 懸濁液に室温で滴下した。混合物を3時間加熱還流し、溶媒を減圧下留去した後、残渣を水-酢酸エチルに溶かし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン-酢酸エチル=4:1) により精製して、2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-8-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン (5.52g) を無色油状物として得た。

1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.60-1.80 (2H, m), 2.80-2.95 (2H, m), 3.10 (2H, t-like, $J=5.2$ Hz), 3.50 (2H, s), 3.75 (2H, s), 3.82 (2H, s), 6.49 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 6.69 (1H, dd, $J=2.8, 8.2$ Hz), 6.90-7.10 (3H, m), 7.20-7.30 (2H, m).

2) 上記1) で得た2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-8-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン (5.32g) と48%臭化水素酸溶液 (80ml) の混合物を140°C で2時間攪拌した。室温まで冷却後、氷冷下で8規定水酸化ナトリウム水溶液を用いて弱アルカリ性 (pH約10) とし、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去して、2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-8-ヒドロキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン (5.69g) を無色粉末として得た。

1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.65-1.80 (2H, m), 2.70-2.85 (2H, m), 3.04 (2H, t-like, $J=5.2$ Hz), 3.54 (2H, s), 3.71 (2H, s), 6.24 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 6.55 (1H, dd, $J=2.2, 8.0$ Hz), 6.91 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.20-7.35 (5H, m).

3) 上記2) で得た2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-8-ヒドロキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン (5.0g) と α -ブチル 4-(3-ヨードプロピル)-1-ピペリジンカルボキシレート (6.3g) のN,

計算値: C, 71.15; H, 8.53; N, 9.48.

実験値: C, 71.52; H, 8.19; N, 8.98.

【0143】参考例2

α -ブチル 4-[3-[[2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ]プロピル]-1-ピペリジンカルボキシレート

【化85】

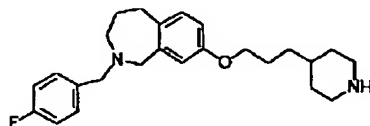
N-ジメチルホルムアミド (80ml) 溶液に、炭酸カリウム (10.0g) を加え、80°C で12時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、残渣を水-酢酸エチルに溶かし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン-酢酸エチル=19:1) により精製して、表題化合物 (7.2g) を無色油状物として得た。

1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.00-1.25 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.60-1.90 (7H, m), 2.55-2.80 (2H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 3.08 (2H, t-like, $J=5.4$ Hz), 3.48 (2H, s), 6.70-6.80 (2H, m), 3.80 (2H, s), 3.87 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 4.00-4.20 (2H, m), 6.48 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 6.67 (1H, dd, $J=8.0, 2.6$ Hz), 6.90-7.10 (3H, m), 7.20-7.30 (2H, m).

【0144】参考例3

2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-8-[3-(4-ピペリジニル)プロボキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化86】



参考例2で得た α -ブチル 4-[3-[[2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ]プロピル]-1-ピペリジンカルボキシレート (7.1g) の酢酸エチル溶液 (30ml) に4規定塩化水素-酢酸エチル溶液 (100ml) を室温にて加え、2時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、残渣を炭酸カリウム水溶液でアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水炭酸カリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去することにより、表題化合物 (5.1g) を mp 88-89°C の無色結晶として得た。

1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.00-1.25 (2H, m), 1.30-1.50 (2H,

m), 1.60-1.85 (7H, m), 1.90-2.10 (1H, br), 2.50-2.70 (2H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 3.00-3.20 (4H, m), 3.49 (2H, s), 3.81 (2H, s), 3.87 (2H, t, J = 6.4 Hz), 6.48 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.67 (1H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 6.90-7.10 (3H, m), 7.20-7.30 (2H, m).

元素分析値 $C_{24}H_{33}FN_2O \cdot 0.5H_2O$ として

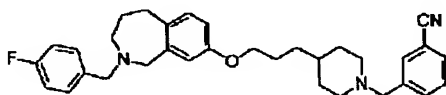
計算値: C, 74.04; H, 8.45; N, 6.91.

実験値: C, 73.82; H, 8.10; N, 6.74.

【0145】参考例4

8-[3-[1-[(3-シアノフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]プロポキシ]-2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化87】



参考例2で得た2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-8-[3-(4-ピペリジニル)プロポキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン (500mg) と炭酸カリウム (500mg) のアセトニトリル (25ml) 懸濁液に、 α -ブromo-m-トルニトリル (198mg, 0.83mmol) を室温で滴下した。混合物を室温で10時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した後、残渣を酢酸エチルに溶かし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン-酢酸エチル=4:1) により精製して、表題化合物のフリー塩基体 (356mg) を mp 97-98°C の無色結晶として得た。

1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.10-1.45 (4H, m), 1.50-1.80 (7H, m), 1.85-2.05 (2H, m), 2.75-2.90 (4H, m), 3.09 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.49 (4H, s), 3.81 (2H, s), 3.87 (2H, t, J = 6.4 Hz), 6.48 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.67 (1H, dd, J = 8.3, 2.6 Hz), 6.95-7.10 (3H, m), 7.20-7.30 (2H, m), 7.40 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.50-7.60 (2H, m), 7.65 (1H, s).

元素分析値 $C_{33}H_{38}FN_3O$ として

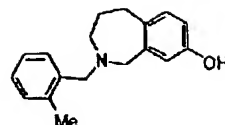
計算値: C, 77.46; H, 7.49; N, 8.21.

実験値: C, 77.30; H, 7.57; N, 8.21.

【0146】参考例5

8-ヒドロキシ-2-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化88】



1) α -ブromo-o-キシレン (3.16ml) と8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン (3.80g) を用いて、参考例2の1) と同様の操作を行うことにより、8-メトキシ-2-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン (4.63g) を無色油状物として得た。

1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.60-1.70 (2H, m), 2.19 (3H, s), 2.78 (2H, t-like, J = 5.4 Hz), 3.00 (2H, t-like, J = 5.4 Hz), 3.41 (2H, s), 3.67 (3H, s), 3.73 (2H, s), 6.46 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.60 (1H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 6.98 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.00-7.20 (4H, m).

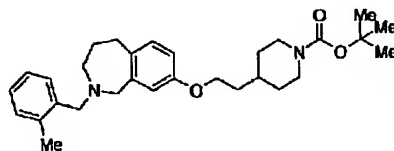
2) 上記1) で得た8-メトキシ-2-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン (4.63g) を用いて、参考例2の2) と同様の操作を行うことにより、8-ヒドロキシ-2-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン (4.37g) を無色油状物として得た。

1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.75-1.85 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.80 (2H, t-like, J = 5.0 Hz), 3.03 (2H, t-like, J = 5.0 Hz), 3.48 (2H, s), 3.70 (2H, s), 6.19 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.46 (1H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 6.88 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.00-7.30 (4H, m).

【0147】参考例6

t-ブチル 4-[2-[[2-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート

【化89】



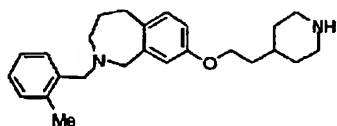
参考例5で得た、8-ヒドロキシ-2-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン (3.94g) を用いて、参考例2の3) と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (4.81g) を粘稠な油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.05–1.30 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.60–1.80 (7H, m), 2.28 (3H, s), 2.60–2.80 (2H, m), 2.86 (2H, t-like, $J = 5.4$ Hz), 3.07 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.49 (2H, s), 3.81 (2H, s), 3.95 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 4.00–4.20 (2H, m), 6.54 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.67 (1H, dd, $J = 8.0$, 2.6 Hz), 7.05 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.10–7.30 (4H, m).

【0148】参考例7

2-[(2-メチルフェニル) メチル]-8-[2-(4-ピペリジニル) エトキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化90】



参考例6で得た t-ブチル 4-[2-[[2-[(2-メチルフェニル) メチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル] オキシ] エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート (4.81g, 10.1 mmol) を用いて、参考例3と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (3.61g) を mp 74–75℃の無色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.05–1.30 (2H, m), 1.50–1.95 (8H, m), 2.28 (3H, s), 2.50–2.70 (2H, m), 2.86 (2H, t-like, $J = 5.4$ Hz), 3.00–3.15 (4H, m), 3.46 (2H, s), 3.81 (2H, s), 3.94 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 6.54 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.67 (1H, dd, $J = 8.1$, 2.6 Hz), 7.04 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.09–7.32 (4H, m).

元素分析値 $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}$ として

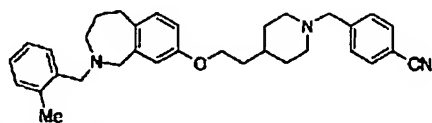
計算値: C, 79.32; H, 9.05; N, 7.40.

実験値: C, 79.00; H, 9.15; N, 7.32.

【0149】参考例8

8-[2-[1-[(4-シアノフェニル) メチル]-4-ピペリジニル] エトキシ]-2-[(2-メチルフェニル) メチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化91】



参考例7で得た 2-[(2-メチルフェニル) メチル]-

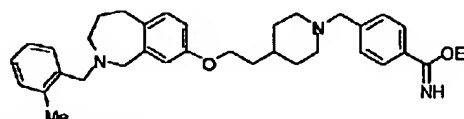
8-[2-(4-ピペリジニル) エトキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例4と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.20–1.80 (9H, m), 1.90–2.05 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.75–2.90 (4H, m), 3.07 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.48 (2H, s), 3.51 (2H, s), 3.80 (2H, s), 3.93 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 6.54 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.66 (1H, dd, $J = 8.2$, 2.6 Hz), 7.04 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.10–7.30 (4H, m), 7.44 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.59 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

【0150】参考例9

エチル 4-[4-[2-[[2-[(2-メチルフェニル) メチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル] オキシ] エチル]-1-ピペリジニル] メチル]-1-ベンゼンカルボキシイミデート

【化92】



参考例8で得た 8-[2-[1-[(4-シアノフェニル) メチル]-4-ピペリジニル] エトキシ]-2-[(2-メチルフェニル) メチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例97の1) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を mp 103–104℃の無色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.20–1.85 (9H, m), 1.42 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.90–2.10 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.75–2.90 (4H, m), 3.07 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.48 (2H, s), 3.53 (2H, s), 3.81 (2H, s), 3.93 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 4.33 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.54 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.66 (1H, dd, $J = 8.2$, 2.6 Hz), 7.04 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.10–7.30 (4H, m), 7.38 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.69 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{35}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

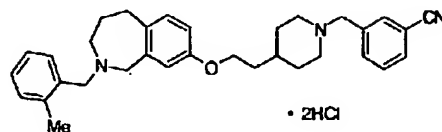
計算値: C, 76.61; H, 8.45; N, 7.29.

実験値: C, 76.72; H, 8.13; N, 7.61.

【0151】参考例10

2-[(2-メチルフェニル) メチル]-8-[2-[1-[(3-シアノフェニル) メチル]-4-ピペリジニル] エトキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2塩酸塩

【化93】



参考例7で得た 2-[(2-メチルフェニル) メチル]-

—8— [2— (4—ピペリジニル) エトキシ] —2,
3, 4, 5—テトラヒドロ—1H—2—ベンズアゼピンを
用いて、参考例4と同様の操作を行うことにより、表題
化合物を無色非晶状粉末として得た

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , フリー塩基) δ 1.20–1.90 (9H, m), 1.
90–2.10 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.75–2.95 (4H, m),
3.07 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.49 (4H, s), 3.81
(2H, s), 3.94 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 6.54 (1H, d, J
 $= 2.6$ Hz), 6.67 (1H, dd, $J = 8.1, 2.6$ Hz), 7.00–7.7
0 (9H, m).

元素分析値 $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として

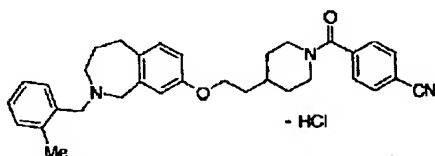
計算値: C, 67.80; H, 7.41; N, 7.19.

実験値: C, 67.95; H, 7.57; N, 7.20.

【0152】参考例11

2— [(2—メチルフェニル) メチル] —8— [2—
[1— (4—シアノベンゾイル) —4—ピペリジニル]
エトキシ] —2, 3, 4, 5—テトラヒドロ—1H—2—
ベンズアゼピン 塩酸塩

【化94】



参考例7で得た2— [(2—メチルフェニル) メチル]
—8— [2— (4—ピペリジニル) エトキシ] —2,
3, 4, 5—テトラヒドロ—1H—2—ベンズアゼピンを
用いて、参考例4と同様の操作を行うことにより、表題
化合物を無色非晶状粉末として得た

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , フリー塩基) δ 1.00–1.50 (2H, m), 1.
60–2.00 (7H, m), 2.28 (3H, s), 2.70–3.20 (2H, br),
2.80–2.95 (2H, m), 3.07 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz),
3.49 (2H, s), 3.50–3.70 (1H, br), 3.81 (2H, s), 3.
96 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 4.60–4.80 (1H, br), 6.54 (1
H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.66 (1H, dd, $J = 8.0, 2.6$ Hz),
7.00–7.30 (5H, m), 7.50 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.71
(2H, d, $J = 8.0$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

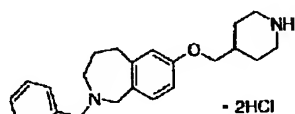
計算値: C, 71.66; H, 7.11; N, 7.60.

実験値: C, 71.39; H, 7.16; N, 7.61.

【0153】参考例12

2— (フェニルメチル) —7— [(4—ピペリジニル)
メトキシ] —2, 3, 4, 5—テトラヒドロ—1H—2—
ベンズアゼピン 2塩酸塩

【化95】



1) 7—メトキシ—2, 3, 4, 5—テトラヒドロ—

1H—2—ベンズアゼピンを用いて、参考例2と同様の操
作を行うことにより、t—ブチル 4— [[2— (フェ
ニルメチル) —2, 3, 4, 5—テトラヒドロ—1H—2—
ベンズアゼピン—7—イル] オキシメチル] —1—ピ
ペリジニカルボキシレート mp 103–104° Cの無色結
晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.10–2.10 (7H, m), 1.47 (9H, s),
2.65–2.90 (4H, m), 3.09 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz),
3.51 (2H, s), 3.79 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 3.81 (2H,
s), 4.05–4.25 (2H, br), 6.59 (1H, dd, $J = 8.2, 2.6$
Hz), 6.71 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.84 (1H, d, $J = 8.$
2 Hz), 7.20–7.40 (5H, m).

元素分析値 $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_3$ として

計算値: C, 74.63; H, 8.50; N, 6.22.

実験値: C, 74.56; H, 8.40; N, 6.43.

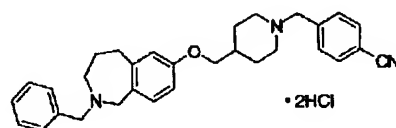
2) 上記1) で得た t—ブチル 4— [[2— (フェ
ニルメチル) —2, 3, 4, 5—テトラヒドロ—1H—2—
ベンズアゼピン—7—イル] オキシメチル] —1—ピ
ペリジニカルボキシレートを用いて、参考例3と同様の
操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末と
して得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , フリー塩基) δ 1.15–1.40 (2H, m), 1.
65–2.00 (6H, m), 2.64 (2H, dt, $J = 8.2, 2.6$ Hz), 2.
80–2.90 (2H, m), 3.00–3.20 (4H, m), 3.50 (2H, s),
3.76 (2H, d, $J = 6.2$ Hz), 3.81 (2H, s), 6.59 (1H,
dd, $J = 8.2, 2.6$ Hz), 6.71 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.
83 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.20–7.40 (5H, m).

【0154】参考例13

2— (フェニルメチル) —7— [[1— [(4—シアノ
フェニル) メチル] —4—ピペリジニル] メトキシ] —
2, 3, 4, 5—テトラヒドロ—1H—2—ベンズアゼピ
ン 2塩酸塩

【化96】



参考例12で得た2— (フェニルメチル) —7— [(4—
ピペリジニル) メトキシ] —2, 3, 4, 5—テトラ
ヒドロ—1H—2—ベンズアゼピン 2塩酸塩を用いて、参
考例4と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無
色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , フリー塩基) δ 1.20–1.55 (2H, m), 1.
65–1.90 (5H, m), 1.95–2.15 (2H, m), 2.80–2.95 (4H,
m), 3.09 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.51 (2H, s),
3.54 (2H, s), 3.79 (2H, d, $J = 6.2$ Hz), 3.80 (2H,
s), 6.59 (1H, dd, $J = 8.2, 2.6$ Hz), 6.71 (1H, d, J
 $= 2.6$ Hz), 6.83 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.20–7.40 (5
H, m), 7.45 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.60 (2H, d, $J =$

8.4 Hz).

元素分析値 $C_{31}H_{35}N_3O \cdot 2HCl \cdot 1.5H_2O$ として

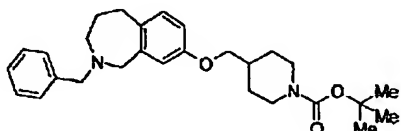
計算値: C, 65.83; H, 7.13; N, 7.43.

実験値: C, 65.90; H, 7.22; N, 7.37.

【0155】参考例14

t-ブチル 4-[[2-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシメチル]-1-ピペリジンカルボキシレート

【化97】



8-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例2および参考例8と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物をmp 116-118° Cの無色結晶として得た。

1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.10-1.40 (2H, m), 1.47 (9H, s), 1.50-2.00 (5H, m), 2.65-2.90 (4H, m), 3.09 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.54 (2H, s), 3.73 (2H, d, $J = 6.2$ Hz), 3.82 (2H, s), 4.05-4.25 (2H, br), 6.49 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.65 (1H, dd, $J = 8.2, 2.4$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.20-7.40 (5H, m).

元素分析値 $C_{28}H_{36}N_2O_3$ として

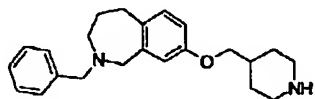
計算値: C, 74.63; H, 8.50; N, 6.22.

実験値: C, 74.44; H, 8.55; N, 6.10.

【0156】参考例15

2-(フェニルメチル)-8-[[4-(4-ピペリジニル)メトキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2塩酸塩

【化98】



参考例14で得た t-ブチル 4-[[2-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシメチル]-1-ピペリジンカルボキシレートを用いて、参考例3と同様の操作を行うことにより、表題化合物をmp 103-105° Cの無色結晶として得た。

1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.15-1.40 (2H, m), 1.65-2.00 (6H, m), 2.65 (2H, dt, $J = 8.2, 2.6$ Hz), 2.80-2.90 (2H, m), 3.00-3.20 (4H, m), 3.54 (2H, s), 3.72 (2H, d, $J = 5.8$ Hz), 3.83 (2H, s), 6.51 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.67 (1H, dd, $J = 8.2, 2.6$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.20-7.40 (5H, m).

元素分析値 $C_{23}H_{30}N_2O \cdot 2HCl \cdot H_2O$ として

計算値: C, 62.58; H, 7.76;

N, 6.35.

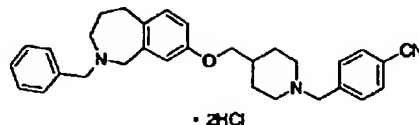
実験値: C, 62.64; H, 8.03;

N, 6.07.

【0157】参考例16

2-(フェニルメチル)-8-[[1-[(4-シアノフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]メトキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2塩酸塩

【化99】



参考例15で得た 2-(フェニルメチル)-8-[[4-(4-ピペリジニル)メトキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2塩酸塩を用いて、参考例4と同様の操作を行うことにより、表題化合物をmp 105-107° Cの無色結晶として得た。

1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.20-1.55 (2H, m), 1.60-1.90 (5H, m), 1.95-2.15 (2H, m), 2.80-2.95 (4H, m), 3.09 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.54 (4H, s), 3.74 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 3.83 (2H, s), 6.50 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.66 (1H, dd, $J = 8.2, 2.6$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.20-7.35 (5H, m), 7.45 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.61 (2H, d, $J = 8.2$ Hz).

元素分析値 $C_{31}H_{35}N_3O \cdot 2HCl \cdot 1.5H_2O$ として

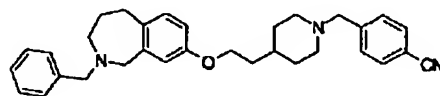
計算値: C, 65.83; H, 7.13; N, 7.43.

実験値: C, 65.90; H, 7.22; N, 7.37.

【0158】参考例17

2-(フェニルメチル)-8-[[2-[1-[(4-シアノフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化100】



1) 8-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例2と同様の操作を行うことにより、t-ブチル 4-[[2-[[2-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレートは無色油状物として得た。

1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.00-1.90 (9H, m), 1.46 (9H, s), 2.60-2.80 (2H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 3.09 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.54 (2H, s), 3.83 (2H, s), 3.94

(2H, t, $J = 5.8\text{ Hz}$), 4.00-4.20 (2H, m), 6.50 (1H, d, $J = 2.6\text{ Hz}$), 6.66 (1H, dd, $J = 8.0, 2.6\text{ Hz}$), 7.04 (1H, d, $J = 8.0\text{ Hz}$), 7.10-7.40 (5H, m).

2) 上記1) で得た α -ブチル 4-[2-[2-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル] オキシ] エチル]-1-ピペリジンカルボキシレートを用いて、参考例3と同様の操作を行うことにより、2-(フェニルメチル)-8-[2-(4-ピペリジニル) エチル] オキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンをmp 43-44°Cの無色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.05-1.30 (2H, m), 1.50-1.80 (7H, m), 1.85-2.05 (1H, br), 2.55-2.70 (2H, m), 2.80-2.95 (2H, m), 3.00-3.20 (4H, m), 3.54 (2H, s), 3.84 (2H, s), 3.94 (2H, t, $J = 6.0\text{ Hz}$), 6.52 (1H, d, $J = 2.6\text{ Hz}$), 6.67 (1H, dd, $J = 8.2, 2.6\text{ Hz}$), 7.05 (1H, d, $J = 8.2\text{ Hz}$), 7.20-7.40 (5H, m).

3) 上記2) で得た 2-(フェニルメチル)-8-[2-(4-ピペリジニル) エチル] オキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例4と同様の操作を行うことにより、表題化合物をmp 83-85°Cの無色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.20-1.85 (9H, m), 1.90-2.05 (2H, m), 2.75-2.90 (4H, m), 3.09 (2H, t-like, $J = 5.2\text{ Hz}$), 3.51 (2H, s), 3.53 (2H, s), 3.82 (2H, s), 3.93 (2H, t, $J = 6.4\text{ Hz}$), 6.50 (1H, d, $J = 2.6\text{ Hz}$), 6.66 (1H, dd, $J = 8.0, 2.6\text{ Hz}$), 7.04 (1H, d, $J = 8.0\text{ Hz}$), 7.15-7.35 (5H, m), 7.44 (2H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$), 7.59 (2H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$).

元素分析値 $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}$ として

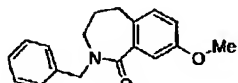
計算値: C, 80.13; H, 7.78; N, 8.76.

実験値: C, 79.93; H, 7.95; N, 8.91.

【0159】参考例18

8-メトキシ-2-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピン-1-オン

【化101】



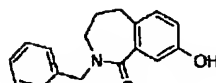
8-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピン-1-オンを用いて、参考例2の1)と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.74 (2H, tt, $J = 7.0, 6.6\text{ Hz}$), 2.67 (2H, t, $J = 7.0\text{ Hz}$), 3.18 (2H, t, $J = 6.6\text{ Hz}$), 3.83 (3H, s), 4.78 (2H, s), 6.90 (1H, dd, $J = 8.4, 2.8\text{ Hz}$), 7.02 (1H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$), 7.20-7.45 (6H, m).

【0160】参考例19

8-ヒドロキシ-2-(フェニルメチル)-2, 3,

4, 5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピン-1-オン
【化102】



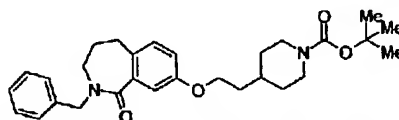
参考例18で得た8-メトキシ-2-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピン-1-オンを用いて、参考例2の2)と同様の操作を行うことにより、表題化合物をmp 153-155°Cの無色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.74 (2H, tt, $J = 7.0, 6.6\text{ Hz}$), 2.63 (2H, t, $J = 7.0\text{ Hz}$), 3.21 (2H, t, $J = 6.6\text{ Hz}$), 4.80 (2H, s), 6.90 (1H, ddd, $J = 8.4, 2.8, 0.8\text{ Hz}$), 6.95 (1H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$), 7.25-7.45 (6H, m), 3.21 (1H, d, $J = 2.6\text{ Hz}$).

【0161】参考例20

α -ブチル 4-[2-[1-オキシ-2-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピン-8-イル] オキシ] エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート

【化103】



参考例19で得た8-ヒドロキシ-2-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピン-1-オンを用いて、参考例2の3)と同様の操作を行うことにより、表題化合物をmp 111-112°Cの無色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.00-1.40 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.50-1.85 (7H, m), 2.60-2.80 (4H, m), 3.18 (2H, t, $J = 6.4\text{ Hz}$), 4.00-4.20 (4H, m), 4.78 (2H, s), 6.89 (1H, dd, $J = 8.2, 2.8\text{ Hz}$), 7.02 (1H, d, $J = 8.2\text{ Hz}$), 7.20-7.45 (6H, m).

元素分析値 $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4$ として

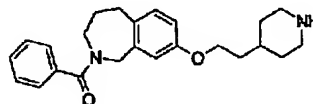
計算値: C, 72.77; H, 8.00; N, 5.85.

実験値: C, 72.71; H, 8.09; N, 5.84.

【0162】参考例21

2-(フェニルメチル)-8-[2-(4-ピペリジニル) エトキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピン-1-オン

【化104】



参考例20で得た α -ブチル 4-[2-[1-オキシ-2-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピン-8-イル] オキシ] エチル]-1-ピペリジンカルボキシレートを用いて、参考例3と同様の操作を行うことにより、表

題化合物をmp82-83° Cの無色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.05-1.30 (2H, m), 1.50-1.85 (8H, m), 2.50-2.75 (4H, m), 3.00-3.15 (2H, m), 3.18 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 4.04 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 4.78 (2H, s), 6.89 (1H, dd, $J = 8.2, 2.8$ Hz), 7.01 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.20-7.45 (6H, m).

元素分析値 $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$ として

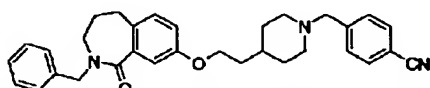
計算値: C, 76.16; H, 7.99; N, 7.40.

実験値: C, 76.11; H, 8.04; N, 7.40.

【0163】参考例22

8-[2-[1-[(4-シアノフェニル)メチル]-4-ビペリジニル]エトキシ]-2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピン-1-オン

【化105】



参考例21で得た2-(フェニルメチル)-8-[2-(4-ビペリジニル)エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピン-1-オンを用いて、参考例4と同様の操作を行うことにより、表題化合物をmp 134-136° Cの無色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.20-1.85 (9H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 2.67 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.75-2.90 (2H, m), 3.18 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.52 (2H, s), 4.03 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 4.78 (2H, s), 6.89 (1H, dd, $J = 8.2, 2.8$ Hz), 7.01 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.20-7.40 (6H, m), 7.45 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.60 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_2$ として

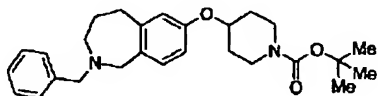
計算値: C, 77.86; H, 7.15; N, 8.51.

実験値: C, 77.64; H, 7.29; N, 8.46.

【0164】参考例23

t-ブチル 4-[2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-7-イル]オキシ]-1-ビペリジニカルボキシレート

【化106】



7-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例2および参考例3と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物をmp 99-100° Cの無色結晶として得た。

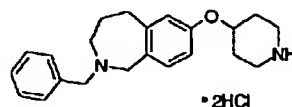
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.47 (9H, s), 1.60-2.00 (6H, m), 2.80-2.95 (2H, m), 3.09 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.25-3.45 (2H, m), 3.52 (2H, s), 3.60-3.85 (2H,

m), 3.80 (2H, s), 4.44 (1H, tt, $J = 6.8, 3.4$ Hz), 6.61 (1H, dd, $J = 8.4, 2.6$ Hz), 6.73 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.84 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.20-7.40 (5H, m).

【0165】参考例24

2-(フェニルメチル)-7-[4-(4-ビペリジニル)オキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2塩酸塩

【化107】



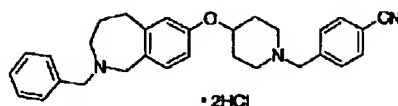
参考例23で得たt-ブチル 4-[2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-7-イル]オキシ]-1-ビペリジニカルボキシレートを用いて、参考例3と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , フリー塩基) δ 1.55-1.85 (7H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 2.75 (2H, ddd, $J = 12.6, 9.4, 3.0$ Hz), 2.80-2.95 (2H, m), 3.05-3.25 (4H, m), 3.51 (2H, s), 3.80 (2H, s), 4.34 (1H, tt, $J = 8.4, 4.0$ Hz), 6.61 (1H, dd, $J = 8.2, 2.4$ Hz), 6.73 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.83 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.20-7.40 (5H, m).

【0166】参考例25

2-(フェニルメチル)-7-[1-[(4-シアノフェニル)メチル]-4-ビペリジニル]オキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2塩酸塩

【化108】



参考例24で得た2-(フェニルメチル)-7-[4-(4-ビペリジニル)オキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2塩酸塩を用いて、参考例4と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , フリー塩基) δ 1.65-2.05 (7H, m), 2.31 (1H, ddd, $J = 11.5, 8.4, 3.2$ Hz), 2.65-2.75 (2H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 3.08 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.51 (2H, s), 3.56 (2H, s), 3.79 (2H, s), 4.31 (1H, tt, $J = 7.2, 3.6$ Hz), 6.60 (1H, dd, $J = 8.2, 2.6$ Hz), 6.72 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.82 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.20-7.35 (5H, m), 7.45 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.60 (2H, d, $J = 8.2$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として

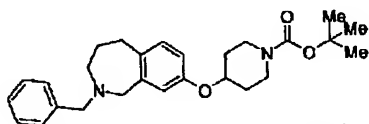
計算値: C, 66.41; H, 6.87; N, 7.75.

実験値: C, 66.28; H, 6.98; N, 7.53.

【0167】参考例26

t-ブチル 4-[[2-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ]-1-ピペリジニカルボキシレート

【化109】



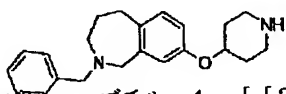
8-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例2および参考例3と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.47 (9H, m), 1.50-2.00 (6H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 3.05-3.20 (2H, m), 3.20-3.40 (2H, m), 3.54 (2H, s), 3.60-3.80 (2H, m), 3.81 (2H, s), 4.25-4.40 (1H, m), 6.50 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.69 (1H, dd, $J = 8.2, 2.6$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.20-7.40 (5H, m).

【0168】参考例27

2-(フェニルメチル)-8-[(4-ピペリジニル)オキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化110】



参考例26で得た t-ブチル 4-[[2-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ]-1-ピペリジニカルボキシレートを用いて、参考例3と同様の操作を行うことにより、表題化合物を mp 78-80°C の無色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.50-1.80 (5H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 2.69 (2H, ddd, $J = 12.6, 9.6, 3.0$ Hz), 2.80-2.90 (2H, m), 3.05-3.20 (4H, m), 3.54 (2H, s), 3.82 (2H, s), 4.25 (1H, tt, $J = 8.4, 4.0$ Hz), 6.51 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.69 (1H, dd, $J = 8.2, 2.6$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.20-7.40 (5H, m).

元素分析値 $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}$ として

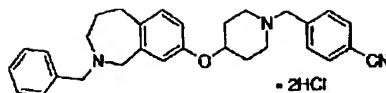
計算値: C, 78.53; H, 8.39; N, 8.33.

実験値: C, 77.93; H, 8.20; N, 8.42.

【0169】参考例28

2-(フェニルメチル)-8-[[1-[(4-シアノフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]オキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン
2塩酸塩

【化111】



参考例27で得た 2-(フェニルメチル)-8-[(4-ピペリジニル)オキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2塩酸塩を用いて、参考例4と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.60-2.10 (6H, m), 2.10-2.40 (2H, m), 2.60-2.80 (2H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 3.10 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.55 (2H, s), 3.56 (2H, s), 3.82 (2H, s), 4.10-4.30 (1H, m), 6.51 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.69 (1H, dd, $J = 8.2, 2.6$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.20-7.40 (5H, m), 7.42 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.62 (2H, d, $J = 8.2$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ として

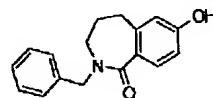
計算値: C, 65.33; H, 6.94; N, 7.62.

実験値: C, 65.39; H, 6.97; N, 7.39.

【0170】参考例29

7-ヒドロキシ-2-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピン-1-オン

【化112】



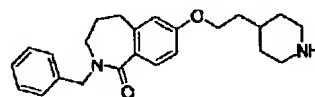
7-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピン-1-オンを用いて、参考例2の1)および参考例2の2)と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を mp 168-170°C の無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.60-1.85 (2H, m), 2.55 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.17 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 4.77 (2H, s), 6.56 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.69 (1H, dd, $J = 8.2, 2.6$ Hz), 7.20-7.40 (6H, m), 7.50 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

【0171】参考例30

2-(フェニルメチル)-8-[[2-(4-ピペリジニル)エトキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピン-1-オン

【化113】



参考例29で得た 7-ヒドロキシ-2-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピン-1-オンを用いて、参考例2の3)および参考例3と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を油

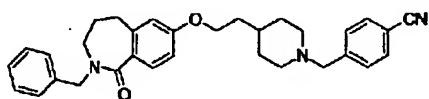
状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.05-1.30 (2H, m), 1.50-2.00 (8H, m), 2.50-2.75 (4H, m), 3.00-3.15 (2H, m), 3.18 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 4.02 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 4.79 (2H, s), 6.63 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.82 (1H, dd, $J = 8.4, 2.6$ Hz), 7.20-7.40 (5H, m), 7.68 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

【0172】参考例31

7-[2-[1-[(4-シアノフェニル)メチル]-4-ビペリジン]エトキシ]-2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピン-1-オン

【化114】



参考例30で得た2-(フェニルメチル)-8-[2-(4-ビペリジニル)エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピン-1-オンを用いて、参考例4と同様の操作を行うことにより、表題化合物をmp 111-113°Cの無色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.20-1.85 (9H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 2.69 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.75-2.90 (2H, m), 3.19 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.52 (2H, s), 4.02 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 4.77 (2H, s), 6.63 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 6.82 (1H, dd, $J = 8.2, 2.8$ Hz), 7.20-7.50 (7H, m), 7.60 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.68 (1H, d, $J = 8.8$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_2$ として

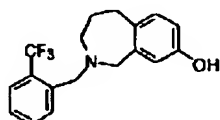
計算値: C, 77.86; H, 7.15; N, 8.81.

実験値: C, 77.72; H, 7.04; N, 8.54.

【0173】参考例32

8-ヒドロキシ-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化115】



1) 8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて参考例5の1)と同様の操作を行うことにより、8-メトキシ-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.70-1.85 (2H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 3.06 (2H, t-like, $J = 5.6$ Hz), 3.74 (5H, s), 3.77 (2H, s), 6.69 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 6.68 (1H, dd,

$J = 8.2, 2.8$ Hz), 7.06 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.31 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.50 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.61 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.81 (1H, d, $J = 7.6$ Hz).

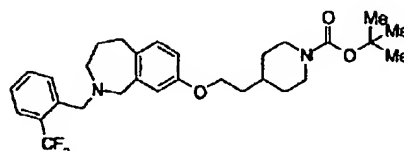
2) 上記1)で得た8-メトキシ-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例5の2)と同様の操作を行うことにより、表題化合物をmp 205-207°Cの無色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.80-2.00 (2H, m), 2.80-3.00 (2H, m), 3.30-3.60 (2H, m), 4.25-4.70 (4H, m), 6.58 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 6.74 (1H, dd, $J = 8.2, 2.2$ Hz), 7.07 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.69 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.80-7.95 (2H, m), 8.22 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 9.30-9.80 (1H, br.).

【0174】参考例33

t-ブチル 4-[2-[2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシエチル]-1-ビペリジンカルボキシレート

【化116】



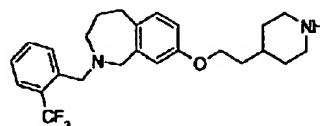
参考例32で得た、8-ヒドロキシ-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例2の3)と同様の操作を行うことにより、表題化合物を粘稠な油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.00-1.30 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.60-1.80 (7H, m), 2.60-2.80 (2H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 3.06 (2H, t-like, $J = 5.4$ Hz), 3.73 (2H, s), 3.76 (2H, s), 3.93 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 4.00-4.20 (2H, m), 6.48 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 6.66 (1H, dd, $J = 8.2, 2.8$ Hz), 7.05 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.32 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.50 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.61 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 8.0$ Hz).

【0175】参考例34

2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-8-[2-(4-ビペリジニル)エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化117】



参考例33で得たt-ブチル 4-[2-[2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-2,

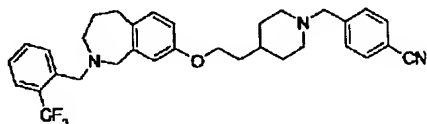
3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレートを用いて、参考例3と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.05-1.30 (2H, m), 1.50-1.80 (6H, m), 2.50-2.70 (4H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 3.00-3.15 (4H, m), 3.74 (2H, s), 3.78 (2H, s), 3.93 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 6.49 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 6.67 (1H, dd, $J = 8.2, 2.8$ Hz), 7.05 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.32 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.50 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.61 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 7.8$ Hz).

【0176】参考例35

8-[2-[1-[(4-シアノフェニル) メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2-[[2-(トリフルオロメチル) フェニル] メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化118】



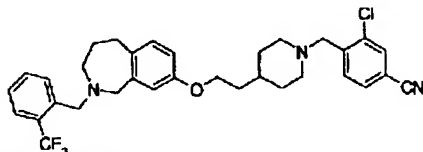
参考例34で得た2-[[2-(トリフルオロメチル) フェニル] メチル]-8-[2-(4-ピペリジニル) エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例4と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.20-1.80 (9H, m), 1.85-2.05 (2H, m), 2.75-2.90 (4H, m), 3.06 (2H, t-like, $J = 5.4$ Hz), 3.51 (2H, s), 3.74 (2H, s), 3.77 (2H, s), 3.92 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 6.49 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.66 (1H, dd, $J = 8.2, 2.6$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.31 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.40-7.65 (6H, m), 7.82 (1H, d, $J = 7.6$ Hz).

【0177】参考例36

8-[2-[1-[(2-クロロ-4-シアノフェニル) メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2-[[2-(トリフルオロメチル) フェニル] メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化119】



参考例34で得た2-[[2-(トリフルオロメチル) フェニル] メチル]-8-[2-(4-ピペリジニル) エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例4と同様の操作を行

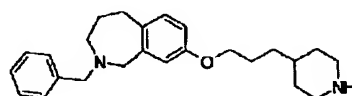
うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.20-1.95 (9H, m), 2.00-2.20 (2H, m), 2.70-2.95 (4H, m), 3.06 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.60 (2H, s), 3.74 (2H, s), 3.78 (2H, s), 3.93 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 6.49 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.67 (1H, dd, $J = 8.0, 2.6$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.31 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.45-7.65 (4H, m), 7.68 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 7.6$ Hz).

【0178】参考例37

2-(フェニルメチル)-8-[3-(4-ピペリジニル) プロポキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化120】



1) 8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例2と同様の操作を行うことにより、 t -ブチル 4-[3-[[2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル] オキシ] プロピル]-1-ピペリジンカルボキシレートは無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.00-1.45 (4H, m), 1.46 (9H, s), 1.60-1.85 (7H, m), 2.60-2.80 (2H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 3.10 (2H, t-like, $J = 5.4$ Hz), 3.54 (2H, s), 3.83 (2H, s), 3.88 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 4.00-4.20 (2H, m), 6.50 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.66 (1H, d, $J = 8.2, 2.6$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.20-7.35 (5H, m).

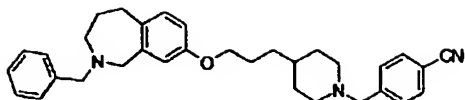
2) 上記1) で得た t -ブチル 4-[3-[[2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル] オキシ] プロピル]-1-ピペリジンカルボキシレートを用いて、参考例3と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.00-1.50 (4H, m), 1.65-1.85 (6H, m), 2.25-2.40 (2H, m), 2.60 (2H, dt, $J = 12.0, 2.2$ Hz), 2.80-2.90 (2H, m), 3.05-3.20 (4H, m), 3.54 (2H, s), 3.83 (2H, s), 3.88 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 6.51 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.67 (1H, dd, $J = 8.2, 2.6$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.20-7.35 (5H, m).

【0179】参考例38

8-[3-[1-[(4-シアノフェニル) メチル]-4-ピペリジニル]プロポキシ]-2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化121】



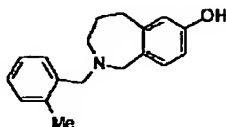
参考例 37 で得た 2-(フェニルメチル)-8-[3-(4-ピペリジニル)プロポキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例 4 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.20-1.80 (11H, m), 1.85-2.05 (2H, m), 2.75-2.90 (4H, m), 3.10 (2H, t-like, $J = 5.4$ Hz), 3.51 (2H, s), 3.54 (2H, s), 3.84 (2H, s), 3.87 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 6.51 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.66 (1H, dd, $J = 8.2, 2.6$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.20-7.55 (5H, m), 7.44 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.60 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

【0180】参考例 39

7-ヒドロキシ-2-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化122】



1) α -プロモ- α -キシレン (3.97ml, 29.6mmol) を、7-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン (5.00g, 28.2mmol)、炭酸カリウム (4.0g) とヨウ化カリウム (触媒量) のエタノール (150ml) 懸濁液に室温で滴下した。混合物を3時間加熱還流し、溶媒を減圧下留去した後、残渣を水-酢酸エチルに溶かし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサノン-酢酸エチル = 4:1) により精製して、7-メトキシ-2-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン (6.71g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.60-1.90 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.88 (2H, t-like, $J = 5.4$ Hz), 3.07 (2H, t-like, $J = 5.4$ Hz), 3.46 (2H, s), 3.80 (3H, s), 3.81 (2H, s), 6.62 (1H, dd, $J = 8.0, 2.6$ Hz), 6.73 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.90 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.10-7.35 (4H, m).

2) 上記1) で得た 7-メトキシ-2-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン (6.71g, 23.8mmol) と 48% 臭化水素酸溶液 (80ml) の混合物を 140℃ で 2 時間攪拌

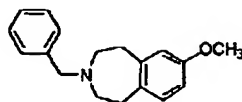
した。室温まで冷却後、氷冷下で 8 規定水酸化ナトリウム水溶液を用いて弱アルカリ性 (pH 約 10) とし、酢酸エチルで 2 回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去すると、表題化合物 (5.69g) が mp 148-149℃ の無色結晶として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.70-1.85 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.83 (2H, t-like, $J = 5.4$ Hz), 3.08 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.48 (2H, s), 3.80 (2H, s), 6.50 (1H, dd, $J = 8.0, 2.6$ Hz), 6.61 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.82 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.10-7.30 (4H, m).

【0181】参考例 40

7-メトキシ-3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン

【化123】



1) 8-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-2-オン (9.0g, 47.5mmol) のエタノール溶液 (200ml) を、5% Pd/C を触媒として、室温で接触水素添加反応を行い、8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-2-オン (8.3g) を、mp 162-163℃ の無色針状晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 3.06 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 3.49-3.60 (2H, m), 3.78 (3H, s), 3.81 (2H, s), 6.0 (1H, br, NH), 6.69 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.76 (1H, dd, $J = 2.6, 8.4$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

2) 上記1) で得た 8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-2-オン (3.5g, 18.5mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (300ml) に、水素化リチウムアルミニウム (1.4g, 36.8mmol) を室温で少量ずつ加えた。混合物を4時間加熱還流した後、放冷し、攪拌下に水 (2.8ml)、次いで 10% 水酸化ナトリウム水溶液 (2.24ml) を滴下した。室温で 14 時間攪拌後、生成した沈殿をろ過して除去し、溶媒を減圧下に留去して、7-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (3.0g) の粗生成物を粘質な油状物として得た。

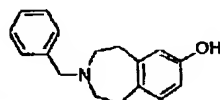
3) 上記2) で得た 7-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (1.0g) を用いて、参考例 1 の 1) と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (1.05g) を油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.55-2.68 (4H, m), 2.81-2.91 (4H, m), 3.64 (2H, s), 3.77 (3H, s), 6.58

- 6.68 (2H, m), 6.99 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.18 - 7.40 (5H, m).

【0182】参考例41

7-ヒドロキシ-3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン
【化124】



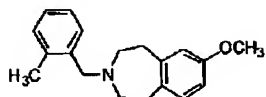
参考例40で得た7-メトキシ-3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (0.7g) を用いて、参考例2の2)と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (0.6g) をmp 134-137℃の無色粉末として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.53 - 2.70 (4H, m), 2.75 - 2.92 (4H, m), ca. 3.2 (1H, br, OH), 3.65 (2H, s), 6.49 - 6.60 (2H, m), 6.92 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.18 - 7.40 (5H, m).

【0183】参考例42

7-メトキシ-3-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン

【化125】



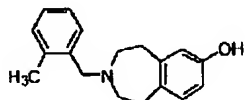
参考例40で得た7-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (1.5g) を用いて、参考例2の1)と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (1.8g) を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.39 (3H, s), 2.55 - 2.68 (4H, m), 2.77 - 2.89 (4H, m), 3.53 (2H, s), 3.77 (3H, s), 6.58 - 6.67 (2H, m), 6.99 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.10 - 7.37 (4H, m).

【0184】参考例43

7-ヒドロキシ-3-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン

【化126】



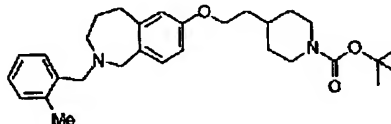
参考例42で得た7-メトキシ-3-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (0.85g) を用いて、参考例2の2)と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (0.7g) を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.38 (3H, s), 2.53 - 2.68 (4H, m), 2.72 - 2.87 (4H, m), 3.54 (2H, s), ca. 3.7 (1H, br, OH), 6.48 - 6.58 (2H, m), 6.91 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.05 - 7.37 (4H, m).

【0185】参考例44

t-ブチル 4-[2-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-7-イル]オキシ]エチル-1-ピペリジincarボキシレート

【化127】



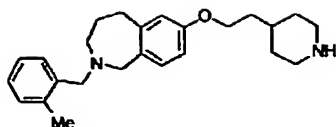
参考例39で得た7-ヒドロキシ-2-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン (5.00g, 18.7mmol) と t-ブチル 4-(2-ヨードエチル)-1-ピペリジincarボキシレート (6.34g, 18.7mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (80ml) 溶液に、炭酸カリウム (10.0g) を加え、80℃で12時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、残査を酢酸エチルに溶かし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=19:1) により精製して、表題化合物 (7.46g) を無色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.00 - 1.30 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.60 - 1.80 (7H, m), 2.28 (3H, s), 2.60 - 2.80 (2H, m), 2.86 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.06 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.46 (2H, s), 3.79 (2H, s), 3.98 (2H, t, $J = 5.6$ Hz), 4.00 - 4.20 (2H, m), 6.59 (1H, dd, $J = 8.0, 2.4$ Hz), 6.71 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.88 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.05 - 7.30 (4H, m).

【0186】参考例45

2-[(2-メチルフェニル)メチル]-7-[2-(4-ピペリジニル)エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化128】



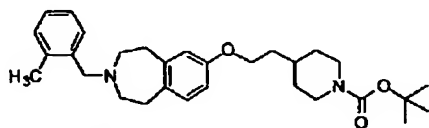
参考例44で得た *t*-ブチル 4-[2-[[2-[(2-メチルフェニル) メチル] -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-7-イル] オキシ] エチル] -1-ピペリジンカルボキシレート (7.46g, 15.6mmol) の酢酸エチル溶液 (30ml) に4規定塩化水素-酢酸エチル溶液 (100ml) を室温にて加え、2時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、残査を炭酸カリウム水溶液でアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水炭酸カリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去することにより、表題化合物 (5.20g) を無色油状物として得た。この粗生成物は、さらに精製することなく次の反応に用いた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.00-1.30 (2H, m), 1.60-1.80 (8H, m), 2.27 (3H, s), 2.60-2.80 (2H, m), 2.87 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.05 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.46 (2H, s), 3.79 (2H, s), 3.97 (2H, t, $J = 5.6$ Hz), 4.00-4.20 (2H, m), 6.58 (1H, dd, $J = 8.0, 2.4$ Hz), 6.72 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.88 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.05-7.30 (4H, m).

【0187】参考例46

t-ブチル 4-[2-[[3-[(2-メチルフェニル) メチル] -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル] オキシ] エチル] -1-ピペリジンカルボキシレート

【化129】



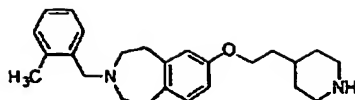
参考例43で得た 7-ヒドロキシ-3-[(2-メチルフェニル) メチル] -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (0.23g) を用いて、参考例2の3)と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (0.29g) を粘稠な油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.02 - 1.27 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.55 - 1.79 (5H, m), 2.39 (3H, s), 2.56 - 2.89 (10H, m), 3.54 (2H, s), 3.92 - 4.17 (4H, m), 6.57 - 6.67 (2H, m), 6.98 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.05 - 7.37 (4H, m).

【0188】参考例47

3-[(2-メチルフェニル) メチル] -7-[2-(4-ピペリジニル) エトキシ] -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン

【化130】



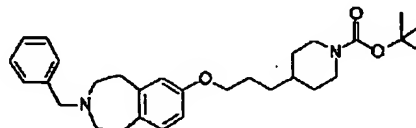
参考例46で得た *t*-ブチル 4-[2-[[3-[(2-メチルフェニル) メチル] -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル] オキシ] エチル] -1-ピペリジンカルボキシレート (0.23g) を用いて、参考例3と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (0.185g) を油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.10 - 1.33 (2H, m), 1.60 - 1.83 (3H, m), 1.92 - 2.08 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.50 - 2.77 (7H, m), 2.78 - 2.90 (4H, m), 3.02 - 3.17 (2H, m), 3.53 (2H, s), 3.97 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 6.57 - 6.69 (2H, m), 6.98 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.11 - 7.22 (3H, m), 7.25 - 7.37 (1H, m).

【0189】参考例48

t-ブチル 4-[3-[[3-(フェニルメチル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル] オキシ] プロピル] -1-ピペリジンカルボキシレート

【化131】



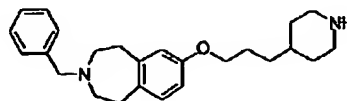
参考例41で得た 7-ヒドロキシ-3-フェニルメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (0.11g) を用いて、参考例2の3)と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (0.17g) を粘稠な油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.97 - 1.23 (2H, m), 1.30 - 1.48 (12H, m), 1.58 - 1.86 (4H, m), 2.54 - 2.77 (6H, m), 2.80 - 2.92 (4H, m), 3.63 (2H, s), 3.91 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.98 - 4.16 (2H, m), 6.57 - 6.66 (2H, m), 6.97 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.21 - 7.38 (5H, m).

【0190】参考例49

3-(フェニルメチル) -7-[3-(4-ピペリジニル) プロポキシ] -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン

【化132】



参考例48で得た *t*-ブチル 4-[3-[[3-(フェニルメチル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-

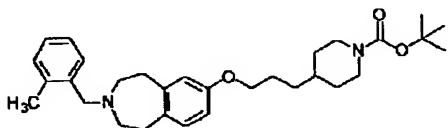
1H-3-ベンズアゼピン-7-イル] オキシ] プロピル] -1-ピペリジンカルボキシレート (0.15 g) を用いて、参考例3と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (0.11 g) を油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.03 - 1.49 (5H, m), 1.63 - 1.99 (5H, m), 2.49 - 2.69 (6H, m), 2.78 - 2.93 (4H, m), 3.01 - 3.19 (2H, m), 3.63 (2H, s), 3.90 (2H, t, J = 6.2 Hz), 6.56 - 6.68 (2H, m), 6.97 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.20 - 7.40 (5H, m).

【0191】参考例50

t-ブチル 4- [3- [[3- [(2-メチルフェニル) メチル] -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル] オキシ] プロピル] -1-ピペリジンカルボキシレート

【化133】



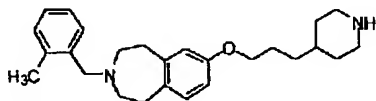
参考例43で得た7-ヒドロキシ-3- [(2-メチルフェニル) メチル] -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (0.11 g) を用いて、参考例2の3)と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (0.15 g) を粘稠な油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.99 - 1.22 (2H, m), 1.29 - 1.50 (12H, m), 1.53 - 1.87 (4H, m), 2.39 (3H, s), 2.54 - 2.90 (10H, m), 3.53 (2H, s), 3.91 (2H, t, J = 6.4 Hz), 4.00 - 4.17 (2H, m), 6.57 - 6.67 (2H, m), 6.98 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.10 - 7.22 (3H, m), 7.24 - 7.36 (1H, m).

【0192】参考例51

3- [(2-メチルフェニル) メチル] -7- [3- (4-ピペリジニル) プロポキシ] -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン

【化134】



参考例50で得たt-ブチル 4- [3- [[3- [(2-メチルフェニル) メチル] -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル] オキシ] プロピル] -1-ピペリジンカルボキシレート (0.14 g) を用いて、参考例3と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (0.105 g) を油状物として得た。

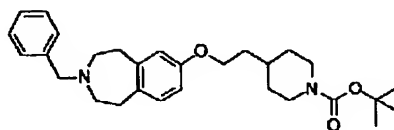
¹H NMR (CDCl₃) δ 1.00 - 1.46 (5H, m), 1.58 - 2.03 (5H, m), 2.39 (3H, s), 2.42 - 2.89 (10H, m), 3.02 - 3.18 (2H, m), 3.53 (2H, s), 3.91 (2H, t,

J = 6.4 Hz), 6.56 - 6.67 (2H, m), 6.98 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.02 - 7.21 (3H, m), 7.24 - 7.37 (1H, m).

【0193】参考例52

t-ブチル 4- [2- [[3- (フェニルメチル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル] オキシ] エチル] -1-ピペリジンカルボキシレート

【化135】



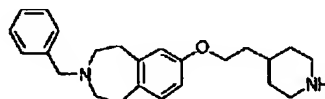
参考例41で得た7-ヒドロキシ-3-フェニルメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (0.25 g) を用いて、参考例2の3)と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (0.36 g) を粘稠な油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.03 - 1.28 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.50 - 1.79 (5H, m), 2.55 - 2.92 (10H, m), 3.64 (2H, s), 3.91 - 4.16 (4H, m), 6.56 - 6.67 (2H, m), 6.97 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.21 - 7.38 (5H, m).

【0194】参考例53

3- (フェニルメチル) -7- [2- (4-ピペリジニル) エトキシ] -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン

【化136】



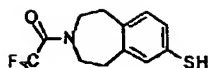
参考例52で得たt-ブチル 4- [2- [[3- (フェニルメチル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル] オキシ] エチル] -1-ピペリジンカルボキシレート (0.34 g) を用いて、参考例3と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (0.265 g) を油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.40 - 2.08 (8H, m), 2.68 - 3.00 (10H, m), 3.30 - 3.46 (2H, m), 3.81 (2H, s), 3.95 (2H, t, J = 5.7 Hz), 6.55 - 6.65 (2H, m), 6.97 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.28 - 7.38 (5H, m).

【0195】参考例54

2, 2, 2-トリフルオロ-1- (7-スルファニル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-3-イル) -1-エタノン

【化137】



3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-スルホニルクロリド (10.0g, 29.3mmol) の酢酸 (80ml) 溶液に亜鉛末 (10g, 153mmol) を加え、10分間加熱還流した。固形物を濾過にて除去し、濾液を減圧下濃縮した後、残渣を水-酢酸エチルに溶かし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、表題化合物 (6.35g) をmp 81-85℃の無色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.85-3.00 (4H, m), 3.42 (1H, s), 3.60-3.80 (4H, m), 6.95-7.15 (3H, m).

元素分析値 $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NOS} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として

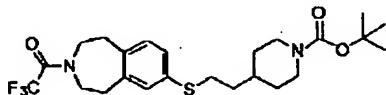
計算値: C, 49.14; H, 4.81; N, 4.78.

実験値: C, 49.22; H, 4.06; N, 4.85.

【0196】参考例55

t-ブチル 4-[2-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]スルファニル]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート

【化138】



参考例54で得た2,2,2-トリフルオロ-1-(7-スルファニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-3-イル)-1-エタノン (2.41g, 8.75mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液に、t-ブチル 4-(2-ヨードエチル)-1-ピペリジンカルボキシレート (2.97g, 8.76mmol) および無水炭酸カリウム (1g) を加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧下留去後、残渣を水-酢酸エチルに溶かし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン-酢酸エチル=4:1) により精製して、表題化合物 (3.49g) をmp 100-102℃の無色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.00-1.20 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.50-1.75 (5H, m), 2.55-2.80 (2H, m), 2.85-3.00 (6H, m), 3.60-3.80 (4H, m), 4.00-4.15 (2H, m), 7.00-7.20 (3H, m).

元素分析値 $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ として

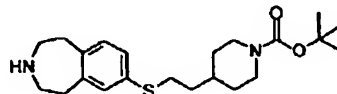
計算値: C, 59.24; H, 6.84; N, 5.76.

実験値: C, 59.21; H, 6.79; N, 5.75.

【0197】参考例56

t-ブチル 4-[2-[2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]スルファニル]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート

【化139】



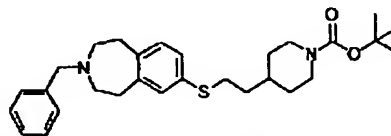
参考例55で得た t-ブチル 4-[2-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]スルファニル]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート (1.70g, 3.49mmol) のメタノール溶液 (20ml) に、水 (10ml) および飽和炭酸カリウム水溶液 (10ml) を加え、室温で2時間攪拌した。メタノールを減圧下留去した後、残渣を水-酢酸エチルに溶解し、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水炭酸カリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去することにより、表題化合物 (1.50g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.00-1.20 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.50-1.75 (5H, m), 2.00-2.20 (1H, br), 2.55-2.80 (2H, m), 2.80-3.00 (10H, m), 3.95-4.15 (2H, m), 7.00-7.10 (3H, m).

【0198】参考例57

t-ブチル 4-[2-[3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]スルファニル]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート

【化140】



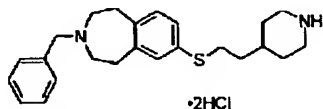
臭化ベンジル (0.503ml, 4.23mmol) を、参考例56で得た t-ブチル 4-[2-[2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]スルファニル]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート (1.50g, 3.84mmol) と炭酸カリウム (2.5g) のエタノール (50ml) 懸濁液に室温で滴下した。混合物を室温で10時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した後、残渣を水-酢酸エチルに溶かし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン-酢酸エチル=3:1) により精製して、表題化合物 (1.52g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.00-1.20 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.50-1.80 (5H, m), 2.50-2.80 (6H, m), 2.80-3.00 (6H, m), 3.63 (2H, s), 3.95-4.15 (2H, m), 6.95-7.10 (3H, m), 7.20-7.40 (5H, m).

【0199】参考例58

3-(フェニルメチル)-7-[[2-(4-ビペリジンエチル)スルファニル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-2]スルホン酸塩

【化141】



参考例57で得たt-ブチル 4-[[2-[[3-フェニルメチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]スルファニル]エチル]-1-ビペリジンカルボキシレート (1.52g, 3.16mmol) のエタノール溶液 (30ml) に4規定塩化水素 (酢酸エチル溶液、30ml) を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、残渣を炭酸カリウム水でアルカリ性にし、ついで水-酢酸エチルに溶解し、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水炭酸カリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去することにより、表題化合物のフリー塩基体 (1.21g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.95-1.20 (2H, m), 1.40-1.75 (5H, m), 1.80-1.90 (1H, br), 2.45-2.70 (6H, m), 2.80-3.10 (8H, m), 3.62 (2H, s), 6.95-7.10 (3H, m), 7.20-7.40 (5H, m).

上記フリー塩基体 (240mg) のエタノール溶液を2当量の塩化水素 (エタノール溶液) で処理し、表題化合物 (240mg) をmp 246°C (dec.) の無色結晶として得た。

元素分析値 $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{S} \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

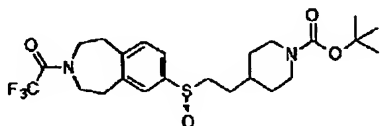
計算値: C, 62.32; H, 7.63; N, 6.06.

実験値: C, 62.83; H, 7.65; N, 6.44.

【0200】参考例59

t-ブチル 4-[[2-[[3-(トリフルオロアセチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]スルフィニル]エチル]-1-ビペリジンカルボキシレート

【化142】



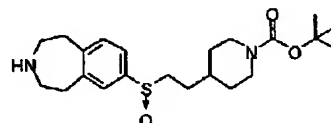
m-クロロ過安息香酸 (683mg, 3.95mmol) を、参考例55で得たt-ブチル 4-[[2-[[3-(トリフルオロアセチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]スルファニル]エチル]-1-ビペリジンカルボキシレート (1.70g, 3.49mmol) のクロロホルム (30ml) 溶液に室温で少量ずつ加えた。混合物を室温で30分間攪拌した後、水-酢酸エチルに溶解し、酢酸エチルで抽出した。抽出液をチオ硫酸ナトリウム水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=1:4) により精製して、表題化合物 (1.71g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.00-1.20 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.50-1.80 (5H, m), 2.55-2.90 (4H, m), 3.00-3.15 (4H, m), 3.65-3.90 (4H, m), 4.00-4.15 (2H, m), 7.25-7.45 (3H, m).

【0201】参考例60

t-ブチル 4-[[2-[[2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]スルフィニル]エチル]-1-ビペリジンカルボキシレート

【化143】



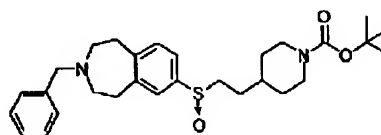
参考例59で得たt-ブチル 4-[[2-[[3-(トリフルオロアセチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]スルフィニル]エチル]-1-ビペリジンカルボキシレート (1.70g, 3.38mmol) を用いて、参考例56と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (1.50g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.00-1.20 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.50-1.80 (5H, m), 2.00-2.10 (1H, br), 2.55-3.10 (12H, m), 4.00-4.15 (2H, m), 7.20-7.40 (3H, m).

【0202】参考例61

t-ブチル 4-[[2-[[3-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]スルフィニル]エチル]-1-ビペリジンカルボキシレート

【化144】



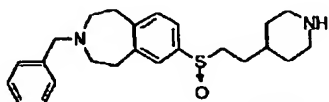
参考例60で得たt-ブチル 4-[[2-[[2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]スルフィニル]エチル]-1-ビペリジンカルボキシレート (1.50g, 3.69mmol)、および臭化ベンジル (0.483ml, 4.06mmol) を用いて、参考例22と同様

の操作を行うことにより、表題化合物 (1.39g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.95-1.20 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.50-1.80 (5H, m), 2.50-2.85 (8H, m), 2.90-3.05 (4H, m), 3.63 (2H, s), 3.95-4.15 (2H, m), 7.15-7.40 (8H, m).

【0203】参考例62

3-(フェニルメチル)-7-[2-(4-ピペリジニル)エチル]スルフィニル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン 2塩酸塩
【化145】



参考例61で得たt-ブチル 4-[2-[3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]スルフィニル]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート (1.39g, 2.77mmol) を用いて、参考例58と同様の操作を行うことにより、表題化合物のフリー塩基体 (1.03g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.00-1.20 (2H, m), 1.40-1.75 (5H, m), 1.80-2.00 (1H, br), 2.45-2.70 (6H, m), 2.75-3.20 (8H, m), 3.63 (2H, s), 6.95-7.10 (3H, m), 7.15-7.40 (5H, m).

上記フリー塩基体 (200mg) のエタノール溶液を2当量の塩化水素 (エタノール溶液) で処理し、表題化合物 (224mg) を無色非晶状粉末として得た。

元素分析値 $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{OS} \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として

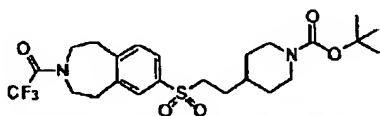
計算値: C, 59.13; H, 7.44; N, 5.75.

実験値: C, 59.05; H, 7.46; N, 5.34.

【0204】参考例63

t-ブチル 4-[2-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]スルホニル]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート

【化146】



m-クロロ過安息香酸 (1.24g, 7.18mmol) を、参考例55で得たt-ブチル 4-[2-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]スルファニル]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート (1.40g, 2.88mmol) のクロロホルム (10ml) 溶液に室温で少量ずつ加えた。混合物を室温で2時間攪拌した後、水-酢酸エチルに溶解し、酢酸エチルで抽出した。抽出液をチオ硫酸

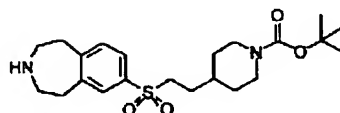
ナトリウム水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=1:1) により精製して、表題化合物 (1.49g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.00-1.20 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.50-1.80 (5H, m), 2.50-2.75 (2H, m), 3.05-3.20 (6H, m), 3.70-3.85 (4H, m), 4.00-4.15 (2H, m), 7.37 (1H, d, $J = 8.2, 5.6 \text{ Hz}$), 7.65-7.75 (2H, m).

【0205】参考例64

t-ブチル 4-[2-[2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]スルホニル]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート

【化147】



参考例63で得たt-ブチル 4-[2-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]スルホニル]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート (1.53g, 2.95mmol) を用いて、参考例56と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (1.25g) をmp 102-103℃の無色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.95-1.20 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.50-1.75 (5H, m), 1.80-1.90 (1H, br), 2.55-2.75 (2H, m), 2.85-3.15 (10H, m), 4.00-4.15 (2H, m), 7.25-7.30 (1H, m), 7.60-7.65 (2H, m).

元素分析値 $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ として

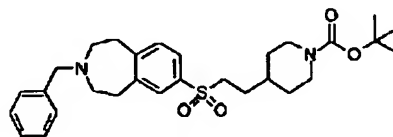
計算値: C, 62.53; H, 8.11; N, 6.63.

実験値: C, 62.63; H, 8.18; N, 6.45.

【0206】参考例65

t-ブチル 4-[2-[3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]スルホニル]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート

【化148】



参考例64で得たt-ブチル 4-[2-[2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7

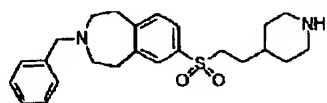
—イル) スルホニル] エチル] —1—ピペリジンカルボキシレート (1.43g, 3.38mmol) および臭化ベンジル (0.443ml, 3.72mmol) を用いて、参考例57と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (1.35g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.95–1.20 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.50–1.80 (5H, m), 2.55–2.75 (6H, m), 2.95–3.15 (6H, m), 3.64 (2H, s), 3.95–4.15 (2H, m), 7.20–7.40 (6H, m), 7.55–7.70 (2H, m).

【0207】参考例66

3—(フェニルメチル)—7—[[2—(4—ピペリジン) エチル] スルホニル] —2, 3, 4, 5—テトラヒドロ—1H—3—ベンズアゼピン

【化149】



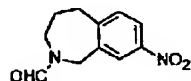
参考例65で得たt-ブチル 4—[2—[[3—(フェニルメチル)—2, 3, 4, 5—テトラヒドロ—1H—3—ベンズアゼピン—7—イル] スルホニル] エチル] —1—ピペリジンカルボキシレート (1.35g, 2.63mmol) を用いて、参考例58と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (1.08g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.95–1.20 (2H, m), 1.35–2.00 (6H, m), 2.40–2.75 (6H, m), 2.90–3.20 (8H, m), 3.64 (2H, s), 7.20–7.40 (6H, m), 7.55–7.70 (2H, m).

【0208】参考例67

8—ニトロ—1, 3, 4, 5—テトラヒドロ—2H—2—ベンズアゼピン—2—カルボアルデヒド

【化150】



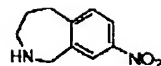
1, 3, 4, 5—テトラヒドロ—2H—2—ベンズアゼピン—2—カルボアルデヒド (10.0g, 57.1mmol) の濃硫酸 (100ml) 溶液に、硝酸カリウム (6.4g, 63.3mmol) を0℃にて少量ずつ加え、3時間攪拌した。反応混合物を氷—炭酸水素ナトリウムに加え、水層をアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、表題化合物の粗生成物 (7.36g) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.80–1.95 (2H, m), 3.11 (2H, t-like, $J = 5.4$ Hz), 3.71 (2H, t-like, $J = 5.4$ Hz), 4.62 (2H, s), 7.31 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.00–8.10 (2H, m), 8.23 (1H, s).

【0209】参考例68

8—ニトロ—2, 3, 4, 5—テトラヒドロ—1H—2—ベンズアゼピン

【化151】



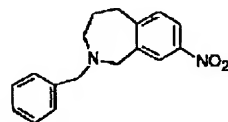
参考例67で得た8—ニトロ—1, 3, 4, 5—テトラヒドロ—2H—2—ベンズアゼピン—2—カルボアルデヒド (3.00g, 13.6mmol) のメタノール (30ml) 溶液に濃塩酸 (70ml) を加え、2時間加熱還流した。メタノールを減圧下留去した後、残査を炭酸水素ナトリウムでアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去すると、表題化合物の粗生成物 (2.22g) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.50–1.90 (3H, m), 3.04 (2H, t-like, $J = 5.4$ Hz), 3.24 (2H, t-like, $J = 5.4$ Hz), 4.02 (2H, s), 7.30 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.95–8.05 (2H, m).

【0210】参考例69

8—ニトロ—2—(フェニルメチル)—2, 3, 4, 5—テトラヒドロ—1H—2—ベンズアゼピン

【化152】



参考例68で得た、8—ニトロ—2, 3, 4, 5—テトラヒドロ—1H—2—ベンズアゼピンの粗生成物

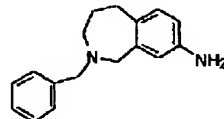
(2.22g, 11.5mmol) および臭化ベンジル (1.51ml, 13.9mmol) を用いて、参考例57と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (520mg) を黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.70–1.90 (2H, m), 3.02 (2H, t-like, $J = 5.4$ Hz), 3.13 (2H, t-like, $J = 5.4$ Hz), 3.55 (2H, s), 3.92 (2H, s), 7.20–7.40 (6H, m), 7.79 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 8.02 (1H, dd, $J = 8.0, 2.6$ Hz).

【0211】参考例70

8—アミノ—2—(フェニルメチル)—2, 3, 4, 5—テトラヒドロ—1H—2—ベンズアゼピン

【化153】



参考例69で得た8—ニトロ—2—(フェニルメチル)—2, 3, 4, 5—テトラヒドロ—1H—2—ベンズアゼピン (200mg, 0.79mmol) の酢酸 (10ml) 溶液に亜鉛

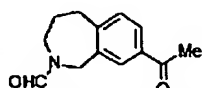
末 (3g, 47mmol) を加え、30分間加熱還流した。固形物を濾過にて除去し、濾液を減圧下濃縮した後、残査を炭酸カリウム水溶液を加えてアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を炭酸カリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル) により精製して、表題化合物 (138mg) を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.60-1.80 (2H, m), 2.80 (2H, t-like, $J = 5.4$ Hz), 3.07 (2H, t-like, $J = 5.4$ Hz), 3.20-3.60 (2H, br), 3.53 (2H, s), 3.78 (2H, s), 6.31 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.47 (1H, dd, $J = 8.0, 2.6$ Hz), 6.92 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.20-7.40 (5H, m).

【0212】参考例71

8-アセチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-カルボアルデヒド

【化154】



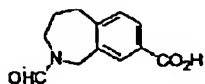
1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-カルボアルデヒド (5.00g, 28.5mmol) および塩化アセチル (2.23ml, 31.4mmol) のジクロロエタン (25ml) 溶液に、塩化アルミニウム (13.3g, 99.7mmol) を室温で少量ずつ加え、12時間攪拌した。反応混合物を氷に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル) により精製して、表題化合物 (3.04g) を無色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.80-1.95 (2H, m), 2.59 (3H, s), 3.00-3.10 (2H, m), 3.68 (2H, t-like, $J = 5.6$ Hz), 4.61 (2H, s), 7.20-7.30 (1H, m), 7.81 (1H, dd, $J = 7.8, 2.0$ Hz), 7.94 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.03 (1H, s).

【0213】参考例72

2-ホルミル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-カルボン酸

【化155】



参考例71で得た8-アセチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-カルボアルデヒド (5.00g, 28.5mmol) の1, 4-ジオキサン (50ml) 溶液に水酸化ナトリウム水溶液 (4.8g / 70ml) を加えた。次に、臭素 (2.14ml, 41.6mmol) を -15°C で滴下し、 0°C で30分間攪拌した。アセトン (5ml) を加え10分間攪拌した後、減圧下濃縮し、酢酸エチルで洗浄した。水層を5規定塩酸にて酸性とし、析出した固体

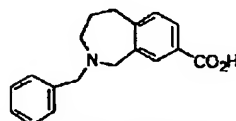
を濾過し、次いで水、エチルエーテルで順次洗浄後、風乾することにより、表題化合物 (1.95g) を無色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.80-1.95 (2H, m), 3.00-3.10 (2H, m), 3.69 (2H \times 3/5, t-like, $J = 5.4$ Hz), 3.85 (2H \times 2/5, t-like, $J = 5.4$ Hz), 4.53 (2H \times 2/5, s), 4.63 (2H \times 3/5, s), 7.20-7.30 (1H, m), 7.85-8.20 (3H, m).

【0214】参考例73

2-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-カルボン酸

【化156】



1) 参考例72で得た2-ホルミル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-カルボン酸 (1.90g, 8.67mmol) に濃塩酸 (100ml) を加え、 80°C で2時間攪拌した。室温まで冷却後、減圧下濃縮することにより、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-カルボン酸塩酸塩 (1.81g) を無色固体として得た。

2) 上記1) で得た、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-カルボン酸 塩酸塩 (1.50g, 6.59mmol) および臭化ベンジル (0.823ml, 6.92mmol) を用いて、参考例57と同様の操作を行うことにより、2-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-カルボン酸 ベンジルエステル (1.24g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.80-1.95 (2H, m), 2.85-3.00 (2H, m), 3.15 (2H, t-like, $J = 5.4$ Hz), 3.53 (2H, s), 3.93 (2H, s), 5.35 (2H, s), 7.20-7.90 (13H, m).

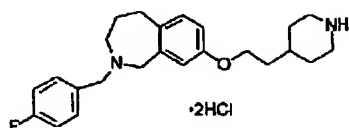
3) 上記2) で得た2-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-カルボン酸 ベンジルエステル (1.23g, 3.31mmol) のエタノール (50ml) 溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液 (50ml) を加え、1時間加熱還流した。エタノールを減圧下濃縮した後、残査を2規定塩酸を用いてpH約5とし、酢酸エチルで3回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去して、表題化合物 (804mg) を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.80-2.10 (2H, m), 2.80-3.10 (2H, m), 3.30-3.60 (2H, m), 4.05 (2H, s), 4.70 (2H, s), 7.10-8.10 (8H, m).

【0215】参考例74

2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-8-[2-(4-ピペリジニル)エトキシ]-2, 3, 4, 5-テ

トラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2塩酸塩
【化157】



参考例2の2)で得た2-[4-フルオロフェニル]メチル]-8-ヒドロキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例2の3)および参考例3と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。¹H NMR (CDCl₃, フリー塩基) δ 1.05-1.30 (2H, m), 1.50-1.90 (6H, m), 2.50-2.70 (2H, m), 2.85 (2H, t-like, J = 5.4 Hz), 3.00-3.15 (4H, m), 3.49 (2H, s), 3.70-3.85 (4H, m), 3.94 (2H, t, J = 6.2 Hz), 6.48 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.67 (1H, d, J = 8.2, 2.6 Hz), 6.90-7.10 (3H, m), 7.20-7.30 (2H, m).

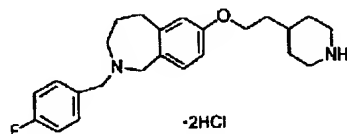
元素分析値 C₂₄H₃₁FN₂O · 2HCl · 0.5H₂Oとして

計算値: C, 62.07; H, 7.38; N, 6.03.

実験値: C, 61.99; H, 7.70; N, 5.78.

【0216】参考例75

2-[4-フルオロフェニル]メチル]-7-[(2-(4-ピペリジニル)エトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2塩酸塩
【化158】



4-フルオロベンジルブロミドと7-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例2および参考例3と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

¹H NMR (CDCl₃, フリー塩基) δ 1.05-1.30 (2H, m), 1.50-1.90 (6H, m), 2.50-2.70 (2H, m), 2.86 (2H, t-like, J = 5.4 Hz), 3.00-3.15 (4H, m), 3.46 (2H, s), 3.65-3.80 (4H, m), 3.99 (2H, t, J = 6.2 Hz), 6.59 (1H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 6.72 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.81 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.80-7.05 (2H, m), 7.40-7.50 (2H, m).

元素分析値 C₂₄H₃₁FN₂O · 2HCl · 1.5H₂Oとして

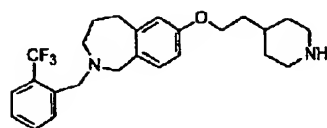
計算値: C, 59.75; H, 7.52; N, 5.81.

実験値: C, 59.82; H, 7.57; N, 5.32.

【0217】参考例76

2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-7-[(2-(4-ピペリジニル)エトキシ)-2,

3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン
【化159】



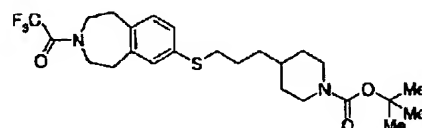
2-(トリフルオロメチル)ベンジルブロミドと7-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例2および参考例3と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.05-1.30 (2H, m), 1.65-1.85 (6H, m), 2.50-3.20 (10H, m), 3.72 (2H, s), 3.75 (2H, s), 3.99 (2H, t, J = 6.2 Hz), 6.59 (1H, dd, J = 8.2, 2.6 Hz), 6.72 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.83 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.31 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.50 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.61 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.81 (1H, d, J = 7.8 Hz).

【0218】参考例77

t-ブチル 4-[3-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]スルファニル]プロピル]-1-ピペリジincarボキシレート

【化160】



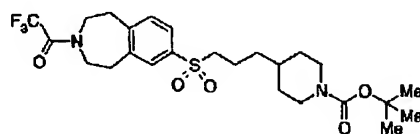
参考例54で得た2,2,2-トリフルオロ-1-(7-スルファニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-3-イル)-1-エタノンを用いて、参考例55と同様の操作を行うことにより、表題化合物をmp 104-105°Cの無色結晶として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.00-1.75 (9H, m), 1.45 (9H, s), 2.55-2.75 (2H, m), 2.85-3.00 (6H, m), 3.65-3.85 (4H, m), 4.00-4.15 (2H, m), 7.00-7.20 (2H, m), 7.27 (1H, s).

【0219】参考例78

t-ブチル 4-[3-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]スルホニル]プロピル]-1-ピペリジincarボキシレート

【化161】



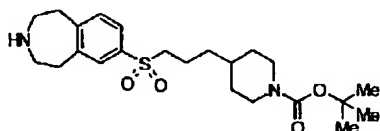
参考例 77 で得た *t*-ブチル 4- [3- [[3- (トリフルオロアセチル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1*H*-3-ベンズアゼピン-7-イル] スルファニル] プロピル] -1-ピペリジンカルボキシレートを用いて、参考例 63 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.90-1.85 (9H, m), 1.45 (9H, s), 2.55-2.75 (2H, m), 3.00-3.20 (6H, m), 3.65-3.85 (4H, m), 3.95-4.15 (2H, m), 7.30-7.45 (1H, m), 7.65-7.80 (2H, m).

【0220】参考例 79

t-ブチル 4- [3- [(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1*H*-3-ベンズアゼピン-7-イル) スルホニル] プロピル] -1-ピペリジンカルボキシレート

【化162】



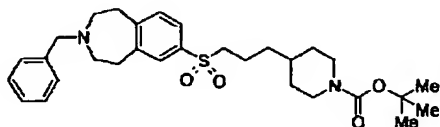
参考例 78 で得た *t*-ブチル 4- [3- [[3- (トリフルオロアセチル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1*H*-3-ベンズアゼピン-7-イル] スルホニル] プロピル] -1-ピペリジンカルボキシレートを用いて、参考例 56 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.90-1.85 (9H, m), 1.44 (9H, s), 2.10-2.30 (1H, br), 2.50-2.75 (2H, m), 2.90-3.10 (10H, m), 3.95-4.20 (2H, m), 7.20-7.35 (1H, m), 7.60-7.65 (2H, m).

【0221】参考例 80

t-ブチル 4- [3- [[3- (フェニルメチル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1*H*-3-ベンズアゼピン-7-イル] スルホニル] プロピル] -1-ピペリジンカルボキシレート

【化163】



参考例 79 で得た *t*-ブチル 4- [3- [(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1*H*-3-ベンズアゼピン-7-イル) スルホニル] プロピル] -1-ピペリジンカルボキシレートを用いて、参考例 57 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

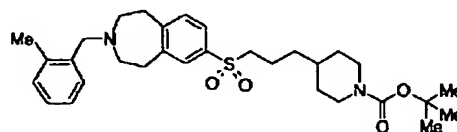
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.90-1.85 (9H, m), 1.45 (9H, s), 2.50-2.75 (6H, m), 2.95-3.10 (6H, m), 3.64 (2H, s), 3.95

-4.15 (2H, m), 7.20-7.40 (6H, m), 7.60-7.65 (2H, m).

【0222】参考例 81

t-ブチル 4- [3- [[3- [(2-メチルフェニル) メチル] -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1*H*-3-ベンズアゼピン-7-イル] スルホニル] プロピル] -1-ピペリジンカルボキシレート

【化164】



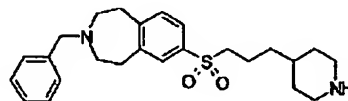
参考例 79 で得た *t*-ブチル 4- [3- [(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1*H*-3-ベンズアゼピン-7-イル) スルホニル] プロピル] -1-ピペリジンカルボキシレートを用いて、参考例 57 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.90-2.00 (9H, m), 1.45 (9H, s), 2.39 (3H, s), 2.50-2.75 (6H, m), 2.90-3.10 (6H, m), 3.54 (2H, s), 3.95-4.15 (2H, m), 7.10-7.35 (5H, m), 7.60-7.65 (2H, m).

【0223】参考例 82

3- (フェニルメチル) -7- [[3- (4-ピペリジニル) プロピル] スルホニル] -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1*H*-3-ベンズアゼピン

【化165】



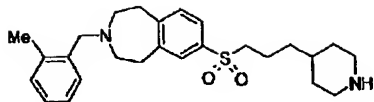
参考例 80 で得た *t*-ブチル 4- [3- [[3- (フェニルメチル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1*H*-3-ベンズアゼピン-7-イル] スルホニル] プロピル] -1-ピペリジンカルボキシレートを用いて、参考例 58 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.90-1.40 (5H, m), 1.50-1.95 (4H, m), 2.10-2.70 (1H, br), 2.53 (2H, dt, $J = 12.2, 2.6$ Hz), 2.55-2.70 (4H, m), 2.90-3.10 (8H, m), 3.64 (2H, s), 7.20-7.40 (6H, m), 7.60-7.65 (2H, m).

【0224】参考例 83

3- [(2-メチルフェニル) メチル] -7- [[3- (4-ピペリジニル) プロピル] スルホニル] -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1*H*-3-ベンズアゼピン

【化166】



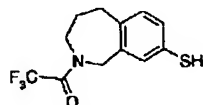
参考例 81 で得た t-ブチル 4- [3- [[3- [(2-メチルフェニル) メチル] -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル] スルホニル] プロピル] -1-ビペリジンカルボキシレートを用いて、参考例 58 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.90-1.40 (5H, m), 1.50-1.90 (4H, m), 1.90-2.05 (1H, br), 2.39 (3H, s), 2.45-2.75 (6H, m), 2.90-3.10 (8H, m), 3.54 (2H, s), 7.15-7.35 (5H, m), 7.60-7.65 (2H, m).

【0225】参考例 84

2, 2, 2-トリフルオロ-1- (7-スルファニル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-2-イル) -1-エタノン

【化167】



2- (トリフルオロアセチル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-スルホニルクロリドを用いて、参考例 54 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を mp 94-95°C の無色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.80-2.00 (2H, m), 2.41 (1H, s), 2.95-3.10 (2H, m), 3.80-4.00 (2H, m), 4.61 and 4.68 (2H, s and s), 7.15-7.45 (3H, m).

元素分析値 $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NOS}$ として

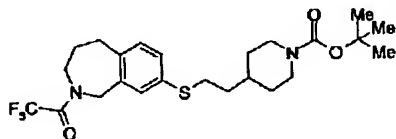
計算値: C, 52.35; H, 4.39; N, 5.09.

実験値: C, 53.10; H, 4.47; N, 4.50.

【0226】参考例 85

t-ブチル 4- [2- [[2- (トリフルオロアセチル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル] スルファニル] エチル] -1-ビペリジンカルボキシレート

【化168】



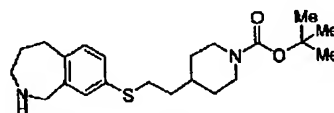
参考例 84 で得た 2, 2, 2-トリフルオロ-1- (7-スルファニル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-2-イル) -1-エタノンをを用いて、参考例 55 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.00-1.25 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.45-1.75 (9H, m), 2.55-2.80 (2H, m), 2.85-3.10 (2H, m), 3.80-4.20 (4H, m), 4.50-4.70 (2H, m), 7.00-7.25 (3H, m).

【0227】参考例 86

t-ブチル 4- [2- [(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル) スルファニル] エチル] -1-ビペリジンカルボキシレート

【化169】



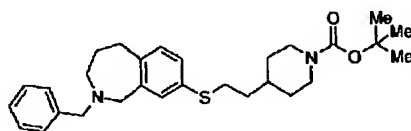
参考例 85 で得た t-ブチル 4- [2- [[2- (トリフルオロアセチル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル] スルファニル] エチル] -1-ビペリジンカルボキシレートを用いて、参考例 56 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.00-1.30 (2H, m), 1.40-1.80 (19H, m), 2.30-2.45 (1H, br), 2.55-2.80 (2H, m), 2.85-3.00 (2H, m), 3.19 (1H, t, $J = 5.2\text{Hz}$), 3.67 (1H, t, $J = 6.4\text{Hz}$), 3.90 (1H, s), 4.00-4.20 (2H, m), 7.00-7.30 (3H, m).

【0228】参考例 87

t-ブチル 4- [2- [[2- (フェニルメチル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル] スルファニル] エチル] -1-ビペリジンカルボキシレート

【化170】



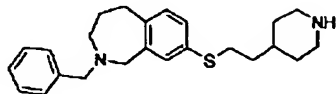
参考例 86 で得た t-ブチル 4- [2- [(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル) スルファニル] エチル] -1-ビペリジンカルボキシレートを用いて、参考例 57 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.00-1.20 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.50-1.95 (7H, m), 2.55-2.80 (2H, m), 2.80-2.95 (4H, m), 3.11 (2H, t-like, $J = 5.2\text{Hz}$), 3.52 (2H, s), 3.82 (2H, s), 4.00-4.20 (2H, m), 6.85-6.90 (1H, m), 7.00-7.15 (2H, m), 7.20-7.40 (5H, m).

【0229】参考例88

2-(フェニルメチル)-8-[[2-(4-ピペリジニル)エチル]スルファニル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化171】



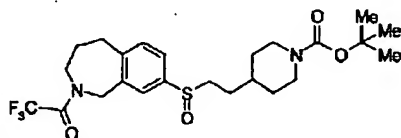
参考例87で得た t-ブチル 4-[2-[[2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]スルファニル]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレートを用いて、参考例58と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.95-1.25 (2H, m), 1.40-1.80 (8H, m), 2.45-2.70 (2H, m), 2.80-2.95 (4H, m), 2.95-3.20 (4H, m), 3.53 (2H, s), 3.83 (2H, s), 6.85-6.95 (1H, m), 7.00-7.15 (2H, m), 7.20-7.40 (5H, m).

【0230】参考例89

t-ブチル 4-[2-[[2-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]スルフィニル]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート

【化172】



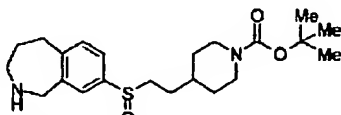
参考例85で得た t-ブチル 4-[2-[[2-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]スルファニル]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレートを用いて、参考例59と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.90-1.20 (2H, m), 1.30-1.80 (5H, m), 1.44 (9H, s), 1.85-2.00 (2H, m), 2.55-2.90 (4H, m), 3.00-3.15 (2H, m), 3.80-4.20 (4H, m), 4.55-4.80 (2H, m), 7.30-7.60 (3H, m).

【0231】参考例90

t-ブチル 4-[2-[(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル)スルフィニル]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート

【化173】



参考例89で得た t-ブチル 4-[2-[[2-(ト

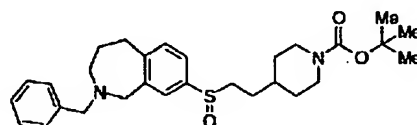
リフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]スルフィニル]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレートを用いて、参考例56と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.00-1.20 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.50-1.90 (8H, m), 2.55-2.85 (4H, m), 2.95-3.10 (2H, m), 3.23 (2H, t-like, J = 4.6 Hz), 3.95-4.20 (4H, m), 7.25-7.40 (3H, m).

【0232】参考例91

t-ブチル 4-[2-[[2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]スルフィニル]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート

【化174】



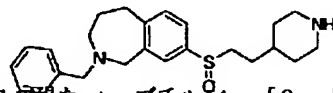
参考例90で得た t-ブチル 4-[2-[(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル)スルフィニル]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレートを用いて、参考例57と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.00-1.20 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.50-2.10 (7H, m), 2.55-2.85 (4H, m), 2.90-3.05 (2H, m), 3.12 (2H, t-like, J = 5.4 Hz), 3.54 (2H, s), 3.91 (2H, s), 3.95-4.20 (2H, m), 7.13 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.20-7.35 (6H, m), 7.42 (1H, dd, J = 7.6, 1.8 Hz).

【0233】参考例92

2-(フェニルメチル)-8-[[2-(4-ピペリジニル)エチル]スルフィニル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化175】



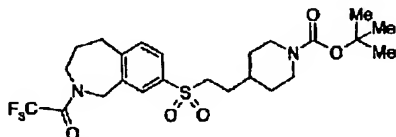
参考例91で得た t-ブチル 4-[2-[[2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]スルフィニル]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレートを用いて、参考例58と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.00-1.20 (2H, m), 1.45-2.10 (8H, m), 2.50-2.70 (2H, m), 2.80-2.95 (4H, m), 3.00-3.20 (4H, m), 3.52 (2H, s), 3.83 (2H, s), 6.85-7.15 (3H, m), 7.20-7.40 (5H, m).

【0234】参考例93

t-ブチル 4-[2-[[2-(トリフルオロアセチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル] スルホニル] エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート

【化176】



参考例85で得た t-ブチル 4-[2-[[2-(トリフルオロアセチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル] スルホニル] エチル]-1-ピペリジンカルボキシレートをを用いて、参考例63と同様の操作を行うことにより、表題化合物をmp 129-131° Cの無色結晶として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.95-1.20 (2H, m), 1.30-1.80 (5H, m), 1.44 (9H, s), 1.85-2.05 (2H, m), 2.50-2.75 (2H, m), 3.00-3.20 (4H, m), 3.80-4.20 (4H, m), 4.67 and 4.76 (2H, s and s), 7.38 (1H, d, J = 7.38Hz), 7.76 (1H, dd, J = 8.2, 1.8 Hz), 7.91 (1H, d, J = 1.8Hz).

元素分析値 C₂₄H₃₃F₃N₂O₅Sとして

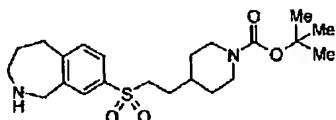
計算値: C, 55.58; H, 6.41; N, 5.40.

実験値: C, 55.52; H, 6.31; N, 5.48.

【0235】参考例94

t-ブチル 4-[2-[(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル) スルホニル] エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート

【化177】



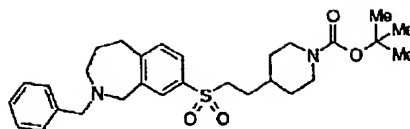
参考例93で得た t-ブチル 4-[2-[[2-(トリフルオロアセチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル] スルホニル] エチル]-1-ピペリジンカルボキシレートをを用いて、参考例56と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.95-1.25 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.50-1.95 (8H, m), 2.55-2.75 (2H, m), 2.90-3.15 (4H, m), 3.24 (2H, t-like, J = 5.2Hz), 3.95-4.15 (2H, m), 4.00 (2H, s), 7.34 (1H, d, J = 7.4Hz), 7.60-7.75 (2H, m).

【0236】参考例95

t-ブチル 4-[2-[[2-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル] スルホニル] エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート

【化178】



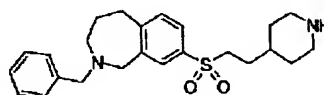
参考例94で得た t-ブチル 4-[2-[(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル) スルホニル] エチル]-1-ピペリジンカルボキシレートをを用いて、参考例57と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.95-1.20 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.50-1.90 (7H, m), 2.55-2.75 (2H, m), 2.95-3.10 (4H, m), 3.13 (2H, t-like, J = 5.2Hz), 3.54 (2H, s), 3.91 (2H, s), 3.95-4.20 (2H, m), 7.20-7.40 (6H, m), 7.43 (1H, d, J = 1.8Hz), 7.68 (1H, dd, J = 7.7, 1.8Hz).

【0237】参考例96

2-(フェニルメチル)-8-[[2-(4-ピペリジニル) エチル] スルフィニル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化179】



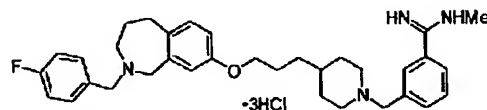
参考例95で得た t-ブチル 4-[2-[[2-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル] スルホニル] エチル]-1-ピペリジンカルボキシレートをを用いて、参考例58と同様の操作を行うことにより、表題化合物をmp 83-85° Cの無色結晶として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.95-1.90 (12H, m), 2.45-2.65 (2H, m), 2.90-3.20 (6H, m), 3.54 (2H, s), 3.91 (2H, s), 7.20-7.40 (6H, m), 7.40-7.45 (1H, m), 7.65-7.75 (1H, m).

【0238】参考例97

N-メチル 3-[[4-[3-[[2-(4-フルオロフェニル) メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル] オキシ] プロピル]-1-ピペリジニル] メチル]-1-ベンゼンカルボキシイミダミド 3塩酸塩

【化180】



1) 参考例4で得た8-[3-[1-[(3-シアノフェニル) メチル]-4-ピペリジニル] プロボキシ]-2-[(4-フルオロフェニル) メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ

1H-2-ベンズアゼピン (1.8g) と 9.8 規定塩酸 (エタノール溶液、80ml) の混合物を室温で 16 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、残渣を酢酸エチルに溶かし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去して、エチル 3-[[4-[3-[[2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ]プロピル]-1-ピペリジニル]メチル]-1-ベンゼンカルボキシイミデート (2.18g) を無色油状物として得た。

2) 上記 1) で得たエチル 3-[[4-[3-[[2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ]プロピル]-1-ピペリジニル]メチル]-1-ベンゼンカルボキシイミデート (500mg) と 40% メチルアミン (メタノール溶液、10ml) のメタノール溶液 (10ml) を、ステンレス耐圧管内で、120℃ で 30 分間加熱した。溶媒を減圧下に留去し、残渣を酢酸エチル-1N 水酸化ナトリウム水溶液に溶かし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、炭酸カリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を塩基性の活性アルミナを用いたカラムクロマトグラフィー (展開溶媒：酢酸エチル-メタノール- NH_4OH = 1:1:0.03) により精製し、表題化合物のフリー塩基体を得た。本フリー塩基体のエタノール溶液を 3 当量の塩化水素 (エタノール溶液) で処理し、表題化合物 (512mg) を無色非晶状粉末として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , フリー塩基) δ 1.15-1.45 (5H, m), 1.55-2.05 (9H, m), 2.75-2.90 (4H, m), 2.98 (3H, s), 3.08 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.49 (4H, s), 3.80 (2H, s), 3.87 (2H, t, J = 6.4 Hz), 5.60-6.20 (1H, br), 6.47 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.66 (1H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 6.90-7.05 (3H, m), 7.20-7.50 (5H, m), 7.53 (1H, s)。

元素分析値 $\text{C}_{34}\text{H}_{43}\text{FN}_4\text{O} \cdot 3\text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ として

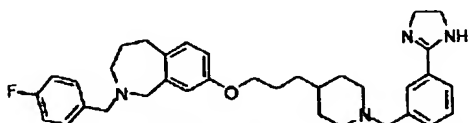
計算値：C, 59.34; H, 7.32; N, 8.14。

実験値：C, 59.27; H, 7.74; N, 8.41。

【0239】参考例 98

8-[3-[1-[[3-(4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル)フェニル]メチル]-4-ピペリジニル]プロポキシ]-2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化181】



参考例 97 の 1) で得たエチル 3-[[4-[3-[[2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ]プロピル]-1-ピペリジニル]メチル]-1-ベンゼンカルボ

キシイミデートとエチレンジアミンを用いて、参考例 97 の 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を mp 119-121℃ の無色結晶として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.15-1.45 (5H, m), 1.55-2.05 (9H, m), 2.80-2.90 (4H, m), 3.08 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.49 (4H, s), 3.50 (2H, s), 3.70-3.95 (6H, m), 6.48 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.66 (1H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 6.90-7.05 (3H, m), 7.20-7.45 (4H, m), 7.66 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.74 (1H, s)。

元素分析値 $\text{C}_{35}\text{H}_{43}\text{FN}_4\text{O}$ として

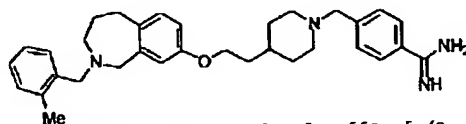
計算値：C, 75.78; H, 7.81; N, 10.10。

実験値：C, 75.33; H, 7.59; N, 10.05。

【0240】参考例 99

4-[[4-[2-[[2-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ]エチル]-1-ピペリジニル]メチル]-1-ベンゼンカルボキシイミダミド

【化182】



参考例 9 で得たエチル 4-[[4-[2-[[2-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ]エチル]-1-ピペリジニル]メチル]-1-ベンゼンカルボキシイミデートとアンモニア (エタノール溶液) を用いて、参考例 97 の 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を mp 107-108℃ の無色結晶として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.20-1.80 (9H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.75-2.90 (4H, m), 3.07 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.48 (2H, s), 3.51 (2H, s), 3.60-4.40 (3H, br), 3.81 (2H, s), 3.93 (2H, t, J = 6.2 Hz), 6.54 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.66 (1H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.10-7.30 (4H, m), 7.37 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.0 Hz)。

元素分析値 $\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

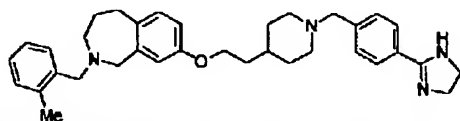
計算値：C, 76.26; H, 8.34; N, 10.78。

実験値：C, 76.39; H, 8.13; N, 10.80。

【0241】参考例 100

8-[2-[1-[[4-(4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル)フェニル]メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]

2-[(2-メチルフェニル) メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン
【化183】



参考例9で得たエチル 4-[[4-[2-[(2-メチルフェニル) メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ]エチル]-1-ピペリジニル]メチル]-1-ベンゼンカルボキシイミデートとエチレンジアミンを用いて、参考例97の2)と同様の操作を行うことにより、表題化合物をmp150-151℃の無色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.20-1.80 (9H, m), 1.90-2.05 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.80-2.90 (4H, m), 3.07 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.48 (2H, s), 3.51 (2H, s), 3.78 (4H, s), 3.81 (2H, s), 3.93 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 6.54 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.66 (1H, dd, $J = 8.0$, 2.6 Hz), 7.04 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.10-7.30 (4H, m), 7.36 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.52 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{35}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}$ として

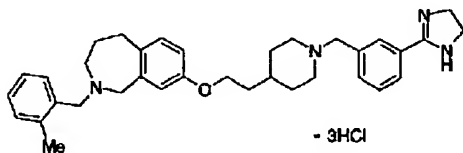
計算値: C, 78.32; H, 8.26; N, 10.44.

実験値: C, 78.30; H, 8.12; N, 10.45.

【0242】参考例101

2-[(2-メチルフェニル) メチル]-8-[2-[1-[(3-シアノフェニル) フェニル] メチル]-4-ピペリジニル] エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 3塩酸塩

【化184】



参考例10で得た2-[(2-メチルフェニル) メチル]-8-[2-[1-[(3-シアノフェニル) メチル]-4-ピペリジニル] エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2塩酸塩を用いて、参考例97と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , フリー塩基) δ 1.20-1.80 (9H, m), 1.85-2.10 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.80-2.90 (4H, m), 3.06 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.48 (4H, s), 3.60-4.00 (1H, br), 3.76 (4H, s), 3.80 (2H, s), 3.92 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 6.53 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.65 (1H, dd, $J = 8.2$, 2.6 Hz), 7.03 (1H, d, $J = 8.0$ Hz).

z), 7.10-7.45 (6H, m), 7.65 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.73 (1H, s).

元素分析値 $\text{C}_{35}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O} \cdot 3\text{HCl} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ として

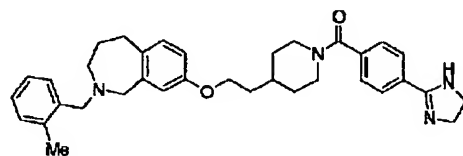
計算値: C, 62.45; H, 7.49; N, 8.32.

実験値: C, 62.25; H, 7.65; N, 7.76.

【0243】参考例102

2-[(2-メチルフェニル) メチル]-8-[2-[1-[4-(4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル)ベンゾイル]-4-ピペリジニル] エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化185】



参考例11で得た2-[(2-メチルフェニル) メチル]-8-[2-[1-[4-(4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル)ベンゾイル]-4-ピペリジニル] エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 塩酸塩を用いて、参考例97と同様の操作を行うことにより、表題化合物をmp 145-146°Cの無色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.00-1.50 (2H, m), 1.60-2.00 (8H, m), 2.28 (3H, s), 2.70-3.20 (2H, br), 2.80-2.95 (2H, m), 3.07 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.49 (2H, s), 3.60-4.00 (5H, br), 3.81 (2H, s), 3.96 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 4.60-4.80 (1H, br), 6.53 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.66 (1H, dd, $J = 8.0$, 2.6 Hz), 7.05 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.10-7.30 (4H, m), 7.42 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.81 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{35}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_2$ として

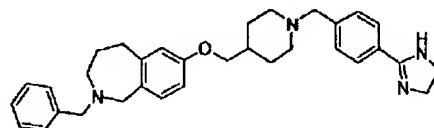
計算値: C, 76.33; H, 7.69; N, 10.17.

実験値: C, 75.97; H, 7.25; N, 10.03.

【0244】参考例103

2-(フェニルメチル)-7-[1-[4-(4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル)フェニル]メチル]-4-ピペリジニル]メトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化186】



参考例13で得た2-(フェニルメチル)-7-[1-[4-(4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル)フェニル]メチル]-4-ピペリジニル]メトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2塩酸塩を用いて、参考例97と同

様の操作を行うことにより、表題化合物をmp 152-154 ° Cの無色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.30-1.95 (8H, m), 1.95-2.10 (2H, m), 2.80-3.00 (4H, m), 3.11 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.53 (2H, s), 3.56 (2H, s), 3.81 (2H, d, $J = 6.2$ Hz), 3.83 (6H, s), 6.60 (1H, dd, $J = 8.2, 2.6$ Hz), 6.73 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.85 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.20-7.35 (5H, m), 7.39 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.75 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}$ として

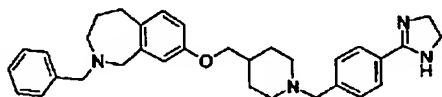
計算値: C, 77.92; H, 7.93; N, 11.01.

実験値: C, 77.42; H, 7.93; N, 10.93.

【0245】参考例104

2-(フェニルメチル)-8-[1-[4-(4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル)フェニル]メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化187】



参考例16で得た2-(フェニルメチル)-8-[1-[4-(4-シアノフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]メトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン2塩酸塩を用いて、参考例97と同様の操作を行うことにより、表題化合物をmp 137-139 ° Cの無色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.25-1.50 (2H, m), 1.60-2.10 (8H, m), 2.80-3.00 (4H, m), 3.09 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.40-4.20 (4H, br), 3.53 (4H, s), 3.73 (2H, d, $J = 5.8$ Hz), 3.82 (2H, s), 6.50 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.65 (1H, dd, $J = 8.2, 2.6$ Hz), 7.03 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.20-7.35 (5H, m), 7.37 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.73 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}$ として

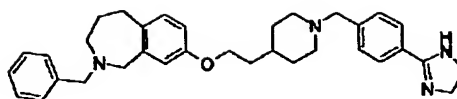
計算値: C, 77.92; H, 7.93; N, 11.01.

実験値: C, 77.87; H, 7.91; N, 10.85.

【0246】参考例105

2-(フェニルメチル)-8-[2-[1-[4-(4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル)フェニル]メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化188】



参考例17で得た2-(フェニルメチル)-8-[2-[1-[4-(4-シアノフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例97と同様の操作を行うことにより、表題化合物をmp 151-153 ° Cの無色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.20-2.10 (12H, m), 2.80-2.90 (4H, m), 3.09 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.50 (2H, s), 3.53 (2H, s), 3.60-4.00 (4H, br), 3.82 (2H, s), 3.92 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 6.50 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.66 (1H, dd, $J = 8.0, 2.6$ Hz), 7.03 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.20-7.50 (5H, m), 7.35 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.72 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}$ として

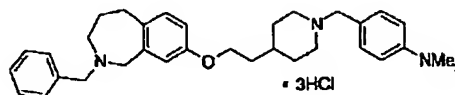
計算値: C, 78.12; H, 8.10; N, 10.72.

実験値: C, 77.64; H, 8.02; N, 10.49.

【0247】参考例106

2-(フェニルメチル)-8-[2-[1-[4-(4-ジメチルアミノフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン3塩酸塩

【化189】



8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例2、参考例3および参考例4と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , フリー塩基) δ 1.20-1.80 (9H, m), 1.85-2.05 (2H, m), 2.80-2.90 (4H, m), 2.93 (6H, s), 3.10 (2H, t-like, $J = 5.2$ Hz), 3.43 (2H, s), 3.53 (2H, s), 3.83 (2H, s), 3.91 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 6.49 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.60-6.75 (2H, m), 7.03 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.10-7.35 (8H, m).

元素分析値 $\text{C}_{33}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O} \cdot 3\text{HCl}$ として

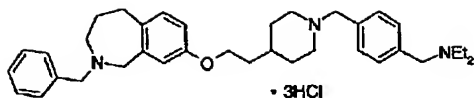
計算値: C, 62.50; H, 7.79; N, 6.63.

実験値: C, 62.20; H, 7.97; N, 6.34.

【0248】参考例107

2-(フェニルメチル)-8-[2-[1-[4-(N,N-ジエチルアミノ)メチル]フェニル]メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン3塩酸塩

【化190】



8-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例2、参考例3および参考例4と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

¹H NMR (CDCl₃, フリー塩基) δ 1.04 (6H, t, J = 7.0 Hz), 1.20-1.80 (8H, m), 1.85-2.10 (3H, m), 2.51 (4H, q, J = 7.0 Hz), 2.80-2.95 (4H, m), 3.09 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.46 (2H, s), 3.53 (2H, s), 3.54 (2H, s), 3.82 (2H, s), 3.92 (2H, t, J = 6.4 Hz), 6.49 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.65 (1H, dd, J = 8.3, 2.6 Hz), 7.03 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.20-7.35 (9H, m).

元素分析値 C₃₆H₄₉N₃O • 3HCl • H₂Oとして

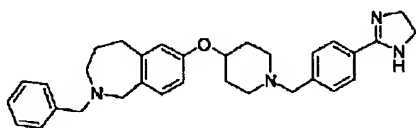
計算値: C, 64.81; H, 8.16; N, 6.30.

実験値: C, 64.44; H, 8.48; N, 6.36.

【0249】参考例108

2-(フェニルメチル)-7-[[1-[[4-(4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル)フェニル]メチル]-4-ピペリジニル]オキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化191】



参考例25で得た2-(フェニルメチル)-7-[[1-[[4-(4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル)フェニル]メチル]-4-ピペリジニル]オキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2塩酸塩を用いて、参考例97と同様の操作を行うことにより、表題化合物をmp 122-124°Cの無色結晶として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.65-2.05 (6H, m), 2.20-2.40 (2H, m), 2.65-2.90 (5H, m), 3.08 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.51 (2H, s), 3.55 (2H, s), 3.60-3.95 (4H, br), 3.79 (2H, s), 4.29 (1H, tt, J = 7.4, 3.6 Hz), 6.60 (1H, dd, J = 8.2, 2.6 Hz), 6.71 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.82 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.20-7.35 (5H, m), 7.37 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.73 (2H, d, J = 8.4 Hz).

元素分析値 C₃₂H₃₈N₄O • 0.5H₂Oとして

計算値: C, 76.31; H, 7.80; N, 11.12.

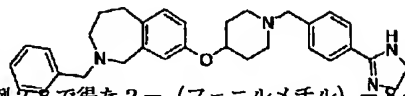
実験値: C, 76.75; H, 7.71; N, 11.17.

【0250】参考例109

2-(フェニルメチル)-8-[[1-[[4-(4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル)フェニル]メチル]

-4-ピペリジニル]オキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化192】



参考例28で得た2-(フェニルメチル)-[[1-[[4-(4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル)フェニル]メチル]-4-ピペリジニル]オキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2塩酸塩を用いて、参考例97と同様の操作を行うことにより、表題化合物をmp 131-133°Cの無色結晶として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.65-2.00 (7H, m), 2.27 (2H, ddd, J = 11.5, 8.3, 3.2 Hz), 2.65-2.80 (2H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 3.10 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.53 (2H, s), 3.55 (2H, s), 3.60-4.00 (4H, br), 3.81 (2H, s), 4.21 (1H, tt, J = 7.6, 3.6 Hz), 6.50 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.67 (1H, dd, J = 8.4, 2.6 Hz), 7.03 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.20-7.35 (5H, m), 7.37 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.73 (2H, d, J = 8.4 Hz).

元素分析値 C₃₂H₃₈N₄Oとして

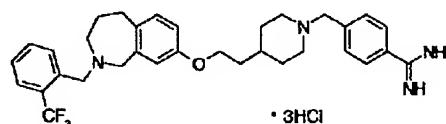
計算値: C, 77.70; H, 7.74; N, 11.33.

実験値: C, 77.29; H, 7.66; N, 11.33.

【0251】参考例110

3-[[4-[[2-[[2-[[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ]エチル]-1-ピペリジニル]メチル]-1-ベンゼンカルボキシイミダミド 3塩酸塩

【化193】



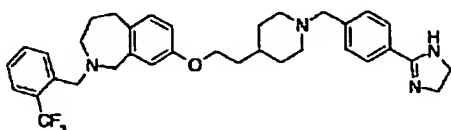
参考例35で得た8-[[2-[[1-[[4-(4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル)フェニル]メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2-[[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例97と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.20-1.80 (9H, m), 1.85-2.05 (2H, m), 2.75-2.90 (4H, m), 3.05 (2H, t-like, J = 5.4 Hz), 3.50 (2H, s), 3.73 (2H, s), 3.77 (2H, s), 3.91 (2H, t, J = 6.2 Hz), 4.00-4.70 (3H, br.), 6.48 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.66 (1H, dd, J = 8.2, 2.6 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.25-7.65 (7H, m), 7.81 (1H, d, J = 7.6 Hz).

【0252】参考例111

8-[[2-[[1-[[4-(4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾ

リル) フェニル]メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2-[[2-(トリフルオロメチル) フェニル]メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン
【化194】



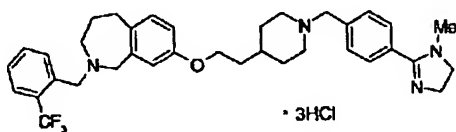
参考例35で得た8-[2-[1-[(4-シアノフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2-[[2-(トリフルオロメチル) フェニル]メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例97と同様の操作を行うことにより、表題化合物をmp 114-117° Cの無色結晶として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.20-1.80 (10H, m), 1.85-2.05 (2H, m), 2.75-2.90 (4H, m), 3.03 (2H, t-like, J = 5.4 Hz), 3.50 (2H, s), 3.73 (2H, s), 3.77 (6H, s), 3.91 (2H, t, J = 6.2 Hz), 6.48 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.66 (1H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.25-7.40 (4H, m), 7.50 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.61 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.72 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.81 (1H, d, J = 7.6 Hz).

【0253】参考例112

8-[2-[1-[[4-(1-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル)フェニル]メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2-[[2-(トリフルオロメチル) フェニル]メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 3塩酸塩

【化195】



参考例35で得た8-[2-[1-[(4-シアノフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2-[[2-(トリフルオロメチル) フェニル]メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例97と同様の操作を行うことにより、表題化合物をmp 114-117° Cの無色結晶として得た。

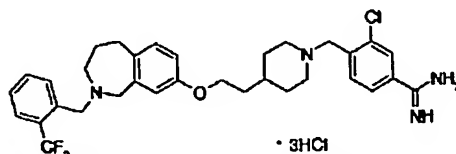
¹H NMR (CDCl₃) δ 1.20-2.00 (9H, m), 2.20-2.55 (2H, m), 2.80-2.95 (4H, m), 3.06 (2H, t-like, J = 5.4 Hz), 3.45-3.65 (5H, m), 3.74 (2H, s), 3.77 (2H, s), 3.80-4.00 (4H, m), 4.34 (2H, t, J = 7.0 Hz), 6.48 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.66 (1H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.25-7.55 (6H, m), 7.61 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.81 (1H, d, J = 7.6 Hz).

【0254】参考例113

3-クロロ-4-[[[4-[2-[1-[[2-(トリフルオロ

ロメチル) フェニル]メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ]エチル]-1-ピペリジニル]メチル]-1-ベンゼンカルボキシイミダミド 3塩酸塩

【化196】



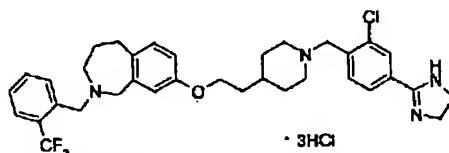
参考例36で得た8-[2-[1-[[2-(3-クロロ-4-シアノフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2-[[2-(トリフルオロメチル) フェニル]メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例97と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.20-1.90 (9H, m), 2.00-2.20 (2H, m), 2.75-2.95 (4H, m), 3.06 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.60 (2H, s), 3.74 (2H, s), 3.77 (2H, s), 3.93 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.80-4.80 (3H, br.), 6.49 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.67 (1H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 7.05 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.32 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.40-7.65 (5H, m), 7.81 (1H, d, J = 7.6 Hz).

【0255】参考例114

8-[2-[1-[[2-(3-クロロ-4-(4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル)フェニル]メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2-[[2-(トリフルオロメチル) フェニル]メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 3塩酸塩

【化197】



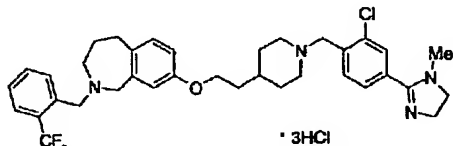
参考例36で得た8-[2-[1-[[2-(3-クロロ-4-シアノフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2-[[2-(トリフルオロメチル) フェニル]メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例97と同様の操作を行うことにより、表題化合物をmp 209-211° Cの無色結晶として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.20-1.95 (9H, m), 2.00-2.20 (2H, m), 2.70-3.40 (1H, br.), 2.80-2.95 (4H, m), 3.06 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.60 (2H, s), 3.74 (2H, s), 3.78 (6H, s), 3.92 (2H, t, J = 6.4 Hz), 6.49 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.67 (1H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.32 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.40-7.70 (4H, m), 7.76 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.81 (1H, d, J = 7.6 Hz).

【0256】参考例115

8-[2-[1-[[2-クロロ-4-(1-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル)フェニル]メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2-[[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 3塩酸塩

【化198】



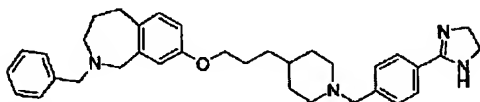
参考例36で得た8-[2-[1-[[2-クロロ-4-(1-シアノフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2-[[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例97と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.20-1.95 (9H, m), 2.00-2.20 (2H, m), 2.79 (3H, s), 2.80-2.95 (4H, m), 3.06 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.44 (2H, t, J = 9.6 Hz), 3.60 (2H, s), 3.74 (2H, s), 3.77 (2H, s), 3.86 (2H, t, J = 9.6 Hz), 3.93 (2H, t, J = 6.4 Hz), 6.49 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.67 (1H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.25-7.65 (6H, m), 7.81 (1H, d, J = 7.6 Hz).

【0257】参考例116

8-[3-[1-[[4-(4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル)フェニル]メチル]-4-ピペリジニル]プロポキシ]-2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化199】



参考例38の8-[3-[1-[[4-(4-シアノフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]プロポキシ]-2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例97と同様の操作を行うことにより、表題化合物をmp 131-134°Cの無色結晶として得た。

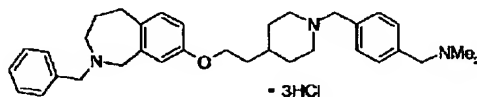
¹H NMR (CDCl₃) δ 1.20-1.45 (4H, m), 1.60-2.00 (9H, m), 2.80-2.90 (4H, m), 3.09 (2H, t-like, J = 5.2 Hz)

z), 3.40-4.20 (4H, br.), 3.50 (2H, s), 3.53 (2H, s), 3.83 (2H, s), 3.86 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.60-4.90 (1H, br.), 6.50 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.66 (1H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 7.03 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.20-7.40 (7H, m), 7.72 (2H, d, J = 6.6 Hz).

【0258】参考例117

2-(フェニルメチル)-8-[2-[1-[[4-(N,N-ジメチルアミノメチル)フェニル]メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 3塩酸塩

【化200】



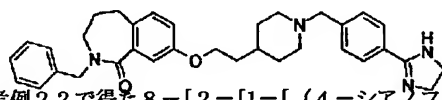
8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例2、参考例3および参考例4と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

¹H NMR (CDCl₃, フリー塩基) δ 1.20-1.80 (9H, m), 1.85-2.05 (2H, m), 2.23 (6H, s), 2.80-2.95 (4H, m), 3.10 (2H, t-like, J = 5.4 Hz), 3.40 (2H, s), 3.47 (2H, s), 3.53 (2H, s), 3.82 (2H, s), 3.92 (2H, t, J = 6.4 Hz), 6.50 (1H, d, J = 2.8 Hz), 6.66 (1H, d, J = 8.2, 2.8 Hz), 7.03 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.20-7.35 (9H, m).

【0259】実施例1

8-[2-[1-[[4-(4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル)フェニル]メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピン-1-オン

【化201】



参考例22で得た8-[2-[1-[[4-(4-シアノフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピン-1-オンを用いて、参考例97と同様の操作を行うことにより、表題化合物をmp 86-89°Cの無色結晶として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.20-1.85 (9H, m), 1.85-2.05 (2H, m), 2.00-2.80 (1H, br), 2.66 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.75-2.90 (2H, m), 3.17 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.51 (2H, s), 3.78 (4H, s), 4.02 (2H, t, J = 6.4 Hz), 4.78 (2H, s), 6.88 (1H, dd, J = 8.4, 2.8 Hz), 7.00 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.20-7.40 (8H, m), 7.72 (2H, d, J = 8.2 Hz).

元素分析値 C₃₄H₄₀N₄O₂・0.5H₂Oとして

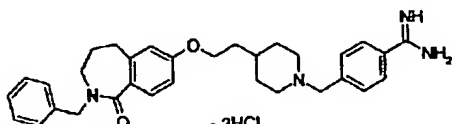
計算値: C, 74.83; H, 7.57; N, 10.27.

実験値: C, 74.87; H, 7.77; N, 10.44.

【0260】実施例2

4-[[4-[2-[[1-オキシ-2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-7-イル]オキシ]エチル]-1-ピペリジニル]メチル]-1-ベンゼンカルボキシイミダミド 3塩酸塩

【化202】



参考例31で得た7-[2-[1-[(4-シアノフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピン-1-オンを用いて、参考例97と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , フリー塩基) δ 1.20-1.85 (11H, m), 1.90-2.05 (2H, m), 2.69 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.75-2.95 (2H, m), 3.18 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.50 (2H, s), 4.02 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.77 (2H, s), 5.00-5.40 (3H, br), 6.63 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.82 (1H, dd, $J = 8.4, 2.6$ Hz), 7.20-7.45 (7H, m), 7.55 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.68 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

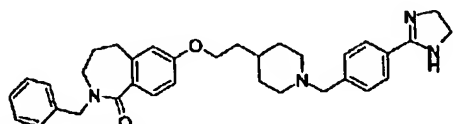
元素分析値 $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 3\text{HCl} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ として
計算値: C, 62.94; H, 7.10; N, 9.18.

実験値: C, 63.27; H, 7.20; N, 9.21.

【0261】実施例3

7-[2-[1-[[4-(4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル)フェニル]メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピン-1-オン

【化203】



参考例31で得た7-[2-[1-[(4-シアノフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピン-1-オンを用いて、参考例97と同様の

製剤例1

(1) 参考例1の(1)で得られた化合物	50mg
(2) ラクトース	34mg
(3) トウモロコシ澱粉	10.6mg
(4) トウモロコシ澱粉(のり状)	5mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	0.4mg
(6) カルボキシメチルセルロースカルシウム	20mg

計 120mg

常法に従い上記(1)~(6)を混合し、錠剤機を用い

操作を行うことにより、表題化合物をmp 135-136°Cの無色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.20-1.85 (10H, m), 1.90-2.05 (2H, m), 2.69 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.75-2.95 (2H, m), 3.18 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.51 (2H, s), 3.60-4.00 (4H, br), 4.01 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.77 (2H, s), 6.62 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.82 (1H, dd, $J = 8.4, 2.6$ Hz), 7.20-7.40 (7H, m), 7.67 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.72 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

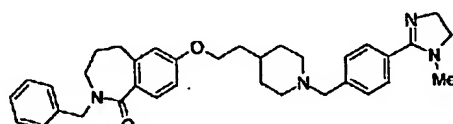
計算値: C, 74.83; H, 7.57; N, 10.27.

実験値: C, 75.35; H, 7.59; N, 10.27.

【0262】実施例4

7-[2-[1-[[4-(1-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル)フェニル]メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピン-1-オン

【化204】



参考例31で得た7-[2-[1-[(4-シアノフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピン-1-オンを用いて、参考例97と同様の操作を行うことにより、表題化合物をmp 139-141°Cの無色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.20-1.85 (9H, m), 1.85-2.05 (2H, m), 2.69 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.75-2.95 (2H, m), 2.80 (3H, s), 3.19 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.35-3.55 (4H, m), 3.86 (2H, t, $J = 9.6$ Hz), 4.01 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.77 (2H, s), 6.63 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 6.82 (1H, dd, $J = 8.6, 2.2$ Hz), 7.20-7.40 (7H, m), 7.50 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.68 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{35}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 75.10; H, 7.74; N, 10.01.

実験値: C, 75.36; H, 7.70; N, 9.76.

【0263】

て打錠することにより、錠剤が得られる。

製剤例 2

(1) 参考例 9 9 で得られた化合物	5 0 m g
(2) ラクトース	3 4 m g
(3) トウモロコシ澱粉	1 0 . 6 m g
(4) トウモロコシ澱粉 (のり状)	5 m g
(5) ステアリン酸マグネシウム	0 . 4 m g
(6) カルボキシメチルセルロースカルシウム	2 0 m g

計 1 2 0 m g

常法に従い上記 (1) ~ (6) を混合し、錠剤機を用い

て打錠することにより、錠剤が得られる。

製剤例 3

(1) 実施例 1 で得られた化合物	5 0 m g
(2) ラクトース	3 4 m g
(3) トウモロコシ澱粉	1 0 . 6 m g
(4) トウモロコシ澱粉 (のり状)	5 m g
(5) ステアリン酸マグネシウム	0 . 4 m g
(6) カルボキシメチルセルロースカルシウム	2 0 m g

計 1 2 0 m g

常法に従い上記 (1) ~ (6) を混合し、錠剤機を用い
て打錠することにより、錠剤が得られる。

【0 2 6 4】参考例 1-1 ラット脳由来 cDNA を用いた
PCR 法による ラット SLC-1 受容体 cDNA の増幅

ラット脳由来 poly (A) ⁺RNA (クローンテック社) を鋳
型とし、ランダムプライマーを用いて逆転写反応を行な
った。逆転写反応は、タカラ RNA PCR ver. 2 キットの試
薬を使用した。次にこの逆転写生成物を鋳型として用
い、配列番号: 1 および 2 の合成 DNA プライマーを用い
て PCR 法による増幅を行なった。合成 DNA プライマーは受
容体蛋白に翻訳される領域の遺伝子が増幅されるように
構築したが、その際に遺伝子の 5' 側に制限酵素 Sal I の
認識する塩基配列が付加され、また 3' 側に制限酵素 Spe
I の認識する塩基配列が付加されるように、5' 側および
3' 側にそれぞれの制限酵素の認識配列を付加した。反応
液の組成は、cDNA 鋳型 5 μl、合成 DNA プライマー各 0.4
μM、0.25 mM dNTPs、pfu (ストラタジーン社) DNA ポリ
メラーゼ 0.5 μl および酵素に付属のバッファーで、総
反応量は 50 μl とした。増幅のためのサイクルはサーマ
ルサイクラー (パーキンエルマー社) を用い、94℃・60
秒の加熱の後、94℃・60 秒、60℃・30 秒、72℃・150 秒
のサイクルを 35 回繰り返す、最後に 72℃ で 10 分間反応さ
せた。増幅産物の確認は、0.8% アガロースゲル電気泳
動の後、エチジウムブロマイド染色によって行なった。

【0 2 6 5】参考例 1-2 PCR 産物のプラスミドベク
ターへのサブクローニングおよび挿入 cDNA 部分の塩基配
列の解読による増幅 cDNA 配列の確認

参考例 1-1 で行なった PCR 後の反応産物は 0.8 % の低
融点アガロースゲルを用いて分離し、バンドの部分のカ
ミソリで切り出した後、細片化、フェノール抽出、フェ
ノール・クロロホルム抽出、エタノール沈殿を行なって
DNA を回収した。PCR-ScriptTM Amp SK (+) クローニング
キット (ストラタジーン社) の処方に従い、回収した DN

A をプラスミドベクター pCR-Script Amp SK (+) ヘサブク
ローニングした。これをエシェリヒア コリ (*Escheric
hia coli*) XL-1 Blue (ストラタジーン) に導入して形
質転換した後、cDNA 挿入断片を持つクローンをアンピシ
リンおよび X-gal を含む LB 寒天培地中で選択し、白色を
呈するクローンのみを滅菌したつま楊枝を用いて分離
し、形質転換体 *E. coli* XL-1 Blue/ラット SLC-1 を得
た。個々のクローンをアンピシリンを含む LB 培地で一晚
培養し、QIA prep8 miniprep (キアゲン社) を用いてプ
ラスミド DNA を調製した。調製した DNA の一部を用いて制
限酵素 Sal I および Spe I による切断を行ない、挿入され
ている受容体 cDNA 断片の大きさを確認した。塩基配列の
決定のための反応は Dye Deoxy Terminator Cycle Sequen
ce Kit (パーキンエルマー社) を用いて行ない、蛍光式
自動シーケンサーを用いて解読した。得られた 3 クロー
ンの配列を解析し全ての配列が報告されているラット SLC
C-1 タンパク質 (配列番号: 3) をコードする cDNA 配列
(Lakaye, B. et al. Biochim. Biophys. Acta, Vol. 1
401, pp. 216-220 (1998), accession No. AF08650) の
5' 側に Sal I 認識配列が付加し、3' 側に Spe I 認識配列が
付加した遺伝子配列と一致することを確認した (配列番
号: 4)。

【0 2 6 6】参考例 1-3 ラット SLC-1 発現 CHO 細胞の
作製

参考例 1-2 で配列が確認されたラット脳由来の SLC-1
の全長アミノ酸配列をコードし、5' 側に Sal I 認識配列
が付加し、また 3' 側に Spe I 認識配列を付加した遺伝子
が導入されたプラスミドによって形質転換された *E. coli*
i のクローンより Plasmid Midi Kit (キアゲン社) を用
いてプラスミドを調製し、制限酵素 Sal I および Spe I で
切断してインサート部分を切り出した。インサート DNA
は電気泳動後、アガロースゲルからカミソリで切り出
し、次に細片化、フェノール抽出、フェノール・クロロ

ホルム抽出、エタノール沈殿を行なって回収した。このインサートDNAをSal IおよびSpe Iで切断した動物細胞発現用ベクタープラスミドpAKKO-111H (Hinuma, S. et al. Biochim. Biophys. Acta, Vol. 1219, pp. 251-259 (1994)記載のpAKKO1.11Hと同一のベクタープラスミド)に加え、T4ライゲース(宝酒造)を用いてライゲーションを行ない、蛋白発現用プラスミドpAKKO- SLC-1を構築した。pAKKO- SLC-1で形質転換したE. coli DH5

(トーヨーボー)を培養後、Plasmid Midi Kit (キアゲン社)を用いてpAKKO- SLC-1のプラスミドDNAを調製した。これをCellPhect Transfection Kit (アマシャムファルマシアバイオテック社)を用い添付のプロトコルに従ってCHO dhfr⁻細胞に導入した。10 µgのDNAをリン酸カルシウムとの共沈懸濁液とし、24時間前に5 x 10⁵または1 x 10⁶個のCHO dhfr⁻細胞を播種した10 cmシャーレに添加した。10%ウシ胎児血清を含むMEMα培地で1日間培養した後、継代し、選択培地である10%透析ウシ胎児血清を含む核酸不含MEMα培地で培養した。選択培地中で増殖してくるSLC-1発現CHO細胞である形質転換細胞のコロニー56クローンを選択した。

【0267】参考例1-4 全長ラットSLC-1レセプター蛋白質mRNAの発現量の高いCHO/ SLC-1細胞株の選択 参考例1-3で樹立されたCHO/ SLC-1株56クローンの全長ラットSLC-1レセプター蛋白質mRNAの発現量をCytostar T Plate (アマシャムファルマシアバイオテック社)を用い、添付のプロトコルに従って以下のように測定した。CHO/ SLC-1株の各クローンをCytostar T Plateの各wellに2.5 x 10⁴個ずつ播種して24時間培養した後、10%ホルマリンによって細胞を固定した。各wellに0.25% Triton X-100を添加して細胞の透過性をあげた後、³⁵Sラベルした配列番号: 5のriboprobeを加えてハイブリダイズさせた。20 mg/mlのRNaseAを各wellに加えて遊離のriboprobeを消化し、プレートをよく洗浄した後、ハイブリダイズしたriboprobeの放射活性をTopcounterで測定した。放射活性の高い株がmRNA発現量が高い。mRNA発現量の高い3クローンの中から、特にクローン番号44を主に用いた。

【0268】参考例1-5 ヒトSLC-1 cDNAを含むプラスミドの単離 ヒト胎児脳由来cDNA library (SUPERSCRIPTM cDNA Library; GIBCOBRL社)を、GenetrappTM cDNA positive selection system (GIBCOBRL社)のマニュアルに従って、ファージF1 エンドヌクレアーゼを用いて、DNAにnickを入れた後、エシエリヒア コリ エキソヌクレアーゼ I IIで消化することにより、1本鎖ヒト胎児脳由来cDNA libraryを調製した。Kolakowski Jr.ら (Kolakowski Jr., et al (1996) FEBS Lett. Vol. 398, pp. 253-258)の報告に基づいて作製した配列番号: 6の合成オリゴヌクレオチド (accession No. U71092の1434-1451に相当)の3'末端にbiotin-14-dCTPをTerminal Deoxynucleotidyl

Transferaseを用いて付加し、biotin化オリゴヌクレオチドを調製した。反応液の組成、反応時間はマニュアルに従った。1本鎖ヒト胎児脳由来cDNA library 4 µgを95℃で1分保温した後、氷上で急冷し、biotin化オリゴヌクレオチド20 ngを加え、37℃で1時間、添付ハイブリダイゼーションバッファーでハイブリダイズした。ストレプトアビジンビーズを加え、MAGNA-SEP Magnetic Particle Separator (GIBCOBRL社)を用いて、biotin化オリゴヌクレオチドにハイブリダイズした1本鎖ヒト胎児脳由来cDNAを単離し、Kolakowski Jr.らの報告 (Kolakowski Jr., et al (1996) FEBS Lett. Vol. 398, pp. 253-258)に基づいて作製した配列番号: 7の合成オリゴヌクレオチド (accession No. U71092の1011-1028に相当) 50ngをプライマーにしてマニュアルに従って相補鎖を合成し、2本鎖プラスミドとした。

【0269】参考例1-6 単離したヒトSLC-1 cDNAを含むプラスミドの塩基配列の決定

参考例1-5で得られたプラスミドをELECTROMAXTM DH10BTM Cellsにエレクトロポレーション法で導入して形質転換した後、cDNA挿入断片を持つクローンをアンピシリン及びX-galを含むLB寒天培地中で選択し、白色を呈するクローンのみを滅菌したつま楊枝でつづいて分離し、形質転換体E. coli. DH10B/hSLC-1を得た。個々のクローンをアンピシリンを含むLB培地で一晚培養し、QIA prep 8 mini prep (キアゲン社)を用いてプラスミドDNAを精製した。塩基配列決定のための反応は、DyeDeoxy Terminator Cycle Sequence Kit (パーキンエルマー社)を用いて行ない、蛍光式自動シーケンサーを用いて解読した。その結果、配列番号: 8に示す配列が得られた。ここに得られた塩基配列がコードするアミノ酸配列 (配列番号: 9) は、Lakayeらの報告 (Lakaye, B. et al. (1998) Biochem. Biophys. Acta, vol. 1401, pp. 216-220)において、ヒトSLC-1の配列を含むヒト染色体DNA配列 (accession number: Z86090) をもとにしてラットSLC-1から類推された配列として推定されていたヒトSLC-1アミノ酸配列とは異なっており、推定配列のさらに69及び64アミノ酸上流に開始コドンであるATGがmRNA上で存在することを示している。この配列をコードするDNAを含むプラスミドによる形質転換体Escherichia coli DH10B/phSLC1L8をIFOおよびNIBHに寄託した。

【0270】参考例1-7 ヒト胎児脳由来cDNAを用いたPCR法によるヒトSLC-1cDNAの増幅

ジーントラップ法によりクローニングされたヒトSLC-1 DNA配列を含むプラスミドを鋳型とし、配列番号: 10および11の合成DNAプライマーと配列番号: 12および13の合成DNAプライマーを用いてPCR法による増幅をそれぞれ行なった。前者の増幅DNAをヒトSLC-1(S)と、後者の増幅DNAをヒトSLC-1(L)と命名した。合成DNAプライマーは受容体蛋白に翻訳される領域の遺伝子が増幅されるように構築したが、その際に遺伝子の5'側

に制限酵素Sal Iの認識する塩基配列が付加され、また3'側に制限酵素Spe Iの認識する塩基配列が付加されるように、5'側および3'側にそれぞれの制限酵素の認識配列を付加した。ヒトSLC-1(S)増幅の反応液の組成は、ヒトSLC-1DNA配列を含むプラスミド鋳型5 μ l、合成DNAプライマー各0.4 μ M、0.2 mM dNTPs、pfuDNAポリメラーゼ0.5 μ lおよび酵素に付属のバッファーで、総反応量は50 μ lとした。増幅のためのサイクルはサーマルサイクラー（パーキンエルマー社）を用い、94℃・60秒の加熱の後、94℃・60秒、57℃・60秒、72℃・150秒のサイクルを25回繰り返し、最後に72℃・10分保温した。また、ヒトSLC-1(L)増幅の反応液の組成は、ヒトSLC-1DNA配列を含むプラスミド鋳型5 μ l、合成DNAプライマー各0.4 μ M、0.2 mM dNTPs、pfuDNAポリメラーゼ0.5 μ lおよび酵素に付属のバッファーで、総反応量は50 μ lとした。増幅のためのサイクルはサーマルサイクラー（パーキンエルマー社）を用い、94℃・60秒の加熱の後、94℃・60秒、60℃・60秒、72℃・3分のサイクルを25回繰り返し、最後に72℃・10分保温した。増幅産物の確認は、0.8%アガロースゲル電気泳動の後、エチジウムブロマイド染色によって行なった。

【0271】参考例1-8 PCR産物のプラスミドベクターへのサブクローニングおよび挿入cDNA部分の塩基配列の解説による増幅cDNA配列の確認

参考例1-7で行なったPCR後の反応産物は0.8%の低融点アガロースゲルを用いて分離し、バンドの部分のカミソリで切り出した後、細片化、フェノール抽出、フェノール・クロロホルム抽出、エタノール沈殿を行なってDNAを回収した。PCR-Script™ Amp SK(+)クローニングキット（ストラタジーン社）の処方に従い、回収したDNAをプラスミドベクターpCR-Script Amp SK(+)へサブクローニングした。これをエシエリヒア コリ (*Escherichia coli*) DH5 α competent cell（トローボー）に導入して形質転換した後、cDNA挿入断片を持つクローンをアンピシリンおよびX-galを含むLB寒天培地中で選択し、白色を呈するクローンのみを滅菌したつま楊枝を用いて分離し、ヒトSLC-1(S)の形質転換体*E. coli* DH5 α /hSLC-1(S)とヒトSLC-1(L)の形質転換体*E. coli* DH5 α /hSLC-1(L)を得た。個々のクローンをアンピシリンを含むLB培地で一晚培養し、QIA prep8 mini prep（キアゲン社）を用いてプラスミドDNAを調製した。調製したDNAの一部を用いて制限酵素Sal IおよびSpe Iによる切断を行ない、挿入されている受容体cDNA断片の大きさを確認した。塩基配列の決定のための反応はDyeDeoxy Terminator Cycle Sequence Kit（パーキンエルマー社）を用いて行ない、蛍光式自動シーケンサーを用いて解説した。得られたクローンの配列は、ヒトSLC-1遺伝子を鋳型として配列番号：10および11の合成DNAプライマーで増幅されるべきDNA配列（配列番号：14）およびヒトSLC-1遺伝子を鋳型として配列番号：12および13

の合成DNAプライマーで増幅されるべきDNA配列（配列番号：15）にそれぞれ一致した。

【0272】参考例1-9 ヒトSLC-1(S)発現CHO細胞およびヒトSLC-1(L)発現CHO細胞の作製
参考例1-8で配列が確認されたヒトSLC-1(S)と、ヒトSLC-1(L)が導入されたプラスミドによって形質転換された*E. coli*のクローンよりPlasmid Midi Kit（キアゲン社）を用いてプラスミドを調製し、制限酵素Sal IおよびSpe Iで切断してインサート部分を切り出した。インサートDNAは電気泳動後、アガロースゲルからカミソリで切り出し、次に細片化、フェノール抽出、フェノール・クロロホルム抽出、エタノール沈殿を行なって回収した。このインサートDNAをSal IおよびSpe Iで切断した動物細胞発現用ベクタープラスミドpAKKO-111H（Hinuma, S. et al. Biochim. Biophys. Acta, Vol. 1219, pp. 251-259 (1994)記載のpAKKO1.11Hと同一のベクタープラスミド）に加え、T4ライゲース（宝酒造）を用いてライゲーションを行ない、蛋白発現用プラスミドpAKKO-hSLC-1(S)とpAKKO-hSLC-1(L)を構築した。pAKKO-hSLC-1(S)およびpAKKO-hSLC-1(L)で形質転換した*E. coli* DH5 α （トローボー）を培養後、Plasmid Midi Kit（キアゲン社）を用いてpAKKO-hSLC-1(S)とpAKKO-hSLC-1(L)のプラスミドDNAを調製した。これをCellPfect Transfection Kit（アマシヤムファルマシアバイオテック社）を用い添付のプロトコルに従ってCHO dhfr⁻細胞に導入した。10 μ gのDNAをリン酸カルシウムとの共沈懸濁液とし、24時間前に5 \times 10⁵または1 \times 10⁶個のCHO dhfr⁻細胞を播種した10 cmシャーレに添加した。10%ウシ胎児血清を含むMEM α 培地で1日間培養した後、継代し、選択培地である10%透析ウシ胎児血清を含む核酸不含MEM α 培地で培養した。選択培地中で増殖してくるヒトSLC-1(S)遺伝子導入CHO細胞である形質転換細胞のコロニー56クローンおよび、ヒトSLC-1(L)遺伝子導入CHO細胞である形質転換細胞のコロニー61クローンを選択した。

【0273】参考例1-10 ヒトSLC-1(S)およびヒトSLC-1(L) mRNAの発現量の高い遺伝子導入細胞株の選択
参考例1-9で樹立されたCHO/hSLC-1(S)株56クローンおよびCHO/hSLC-1(L)株61クローンのmRNAの発現量をCytostar T Plate（アマシヤムファルマシアバイオテック社）を用い、添付のプロトコルに従って以下のように測定した。CHO/hSLC-1(S)株およびCHO/hSLC-1(L)株の各クローンをCytostar T Plateの各wellに2.5 \times 10⁴個ずつ播種して24時間培養した後、10%ホルマリンによって細胞を固定した。各wellに0.25% Triton X-100を添加して細胞の透過性をあげた後、³⁵Sラベルした配列番号：16のriboprobeを加えてハイブリダイズさせた。20 mg/mlのRNaseAを各wellに加えて遊離のriboprobeを消化し、プレートをよく洗浄した後、ハイブリダイズしたriboprobeの放射活性をTopcounterで測定した。放射活性の高い株がmRNA発現量が高い。mRNA発現量の高い7ク

ローンの中から、特にクローン番号57を主に用いた。

【0274】実験例1 被験化合物のGTPγSバインディングアッセイを用いたアンタゴニスト活性の測定

参考例1-10で得られたヒトSLC-1発現CHO細胞クローン57および参考例1-4で得られたラットSLC-1発現CHO細胞クローン44を用いて、以下の方法により膜面分を調製した。5 mM EDTA(エチレンジアミン四酢酸)を添加したリン酸緩衝生理食塩水 (pH 7.4) にヒト、およびラットSLC-1発現CHO細胞(1×10^8 個)を浮遊させ、遠心した。細胞のペレットにホモジネートバッファー(10 mM NaHCO₃、5 mM EDTA、pH 7.5)を10 ml加え、ポリトロンホモジナイザーを用いてホモジネートした。400×gで15分間遠心して得られた上清をさらに100,000×gで1時間遠心し、膜面分の沈澱物を得た。この沈澱物を2 mlのアッセイバッファー[50 mM Tris-HCl(pH 7.5)、1 mM EDTA、0.1% BSA(ウシ血清アルブミン)、10 mM MgCl₂、100 mM NaCl、1 mM GDP (グアノシン5'-ニリン酸)、0.25 mM PMSF(フェニルメチルスルホニルフルオリド)、1 mg/ml ペプスタチン、20 mg/ml ロイペプチン、10 mg/ml フォスフォラミドン]に懸濁し、100,000×gで1時間遠心した。沈澱物として回収された膜面分を再び20 mlのアッセイバッファーに懸濁し、分注後 -80° Cで保存し、使用の都度解凍して用いた。被験化合物のアンタゴニスト活性の測定は以下の通り実施した。ポリプロピレン製の96穴プレートに、アッセイバッファーで希釈したSLC-1発現CHO細胞膜面分171 μlを分注した後、DMSO溶液で希釈した 3×10^{-10} M MCH 2 ml、種々の濃度に希釈した被験化合物

[SEQUENCE LISTING]

<110> Takeda Chemical Industries, Ltd.

<120> Melanin Concentrating Hormone Antagonist

<130> B00022

<160> 16

<210> 1

<211> 32

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 1

GTGACATGG ATCTGCAAAC CTGGTTGCTG TG 32

<210> 2

<211> 32

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 2

ACTAGTTCAG GTGCCTTTCG TTTCTGTGCT CT 32

<210> 3

<211> 353

溶液 2 ml、および[³⁵S]-Guanosine5'-(γ-thio) triphosphate(第一化学薬品 社製) 25 mlを、それぞれ添加した(細胞膜終濃度: 20mg/ml、[³⁵S]-Guanosine5'-(γ-thio) triphosphate終濃度: 0.33nM)。この反応液を25℃で1時間、攪拌しながら反応させた後、グラスフィルター(GF-C)を用いて吸引ろ過し、さらに洗浄液(50mM Tris-HCl緩衝液 pH7.5) 300 mlで3回洗浄した。グラスフィルターに液体シンチレーターを50 ml添加し、残った放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定した。結合阻害率(%)=(化合物とMCHを添加したときの放射活性-DMSO溶液を添加したときの放射活性)/(MCHを添加したときの放射活性-DMSO溶液を添加したときの放射活性) × 100として、結合阻害率(%)から化合物のIC₅₀値を算出した。

【0275】結果を以下に示す。

化合物番号	阻害活性 (IC ₅₀ 値: μM)
参考例1の1)	3
参考例99	0.3
実施例1	0.3

【0276】化合物(1)またはその塩は、優れたMCH受容体拮抗作用を有しており、肥満症などの予防・治療剤として有用である。

【0277】

【配列表】

<;212>; PRT

<;213>; Rat

<;400>; 3

Met Asp Leu Gln Thr Ser Leu Leu Ser Thr Gly Pro Asn Ala Ser Asn
1 5 10 15
Ile Ser Asp Gly Gln Asp Asn Leu Thr Leu Pro Gly Ser Pro Pro Arg
20 25 30
Thr Gly Ser Val Ser Tyr Ile Asn Ile Ile Met Pro Ser Val Phe Gly
35 40 45
Thr Ile Cys Leu Leu Gly Ile Val Gly Asn Ser Thr Val Ile Phe Ala
50 55 60
Val Val Lys Lys Ser Lys Leu His Trp Cys Ser Asn Val Pro Asp Ile
65 70 75 80
Phe Ile Ile Asn Leu Ser Val Val Asp Leu Leu Phe Leu Leu Gly Met
85 90 95
Pro Phe Met Ile His Gln Leu Met Gly Asn Gly Val Trp His Phe Gly
100 105 110
Glu Thr Met Cys Thr Leu Ile Thr Ala Met Asp Ala Asn Ser Gln Phe
115 120 125
Thr Ser Thr Tyr Ile Leu Thr Ala Met Thr Ile Asp Arg Tyr Leu Ala
130 135 140
Thr Val His Pro Ile Ser Ser Thr Lys Phe Arg Lys Pro Ser Met Ala
145 150 155 160
Thr Leu Val Ile Cys Leu Leu Trp Ala Leu Ser Phe Ile Ser Ile Thr
165 170 175
Pro Val Trp Leu Tyr Ala Arg Leu Ile Pro Phe Pro Gly Gly Ala Val
180 185 190
Gly Cys Gly Ile Arg Leu Pro Asn Pro Asp Thr Asp Leu Tyr Trp Phe
195 200 205
Thr Leu Tyr Gln Phe Phe Leu Ala Phe Ala Leu Pro Phe Val Val Ile
210 215 220
Thr Ala Ala Tyr Val Lys Ile Leu Gln Arg Met Thr Ser Ser Val Ala
225 230 235 240
Pro Ala Ser Gln Arg Ser Ile Arg Leu Arg Thr Lys Arg Val Thr Arg
245 250 255
Thr Ala Ile Ala Ile Cys Leu Val Phe Phe Val Cys Trp Ala Pro Tyr
260 265 270
Tyr Val Leu Gln Leu Thr Gln Leu Ser Ile Ser Arg Pro Thr Leu Thr
275 280 285
Phe Val Tyr Leu Tyr Asn Ala Ala Ile Ser Leu Gly Tyr Ala Asn Ser
290 295 300
Cys Leu Asn Pro Phe Val Tyr Ile Val Leu Cys Glu Thr Phe Arg Lys
305 310 315 320
Arg Leu Val Leu Ser Val Lys Pro Ala Ala Gln Gly Gln Leu Arg Thr
325 330 335
Val Ser Asn Ala Gln Thr Ala Asp Glu Glu Arg Thr Glu Ser Lys Gly
340 345 350

Thr

<;210>; 4

<;211>; 1074

<;212>; DNA
 <;213>; Rat
 <;400>; 4

GTCGACATGG	ATCTGCAAAAC	CTCGTTGCTG	TCCACTGGCC	CCAATGCCAG	CAACATCTCC	60
GATGGCCAGG	ATAATCTCAC	ATTGCGGGG	TCACCTCTC	GCACAGGGAG	TGTCTCTAC	120
ATCAACATCA	TTATGCTTC	CGTGTGGT	ACCATCTGTC	TOCTGGGCAT	CGTGGGAAAC	180
TCCACGGTCA	TCTTTGCTGT	GGTGAAGAAG	TCCAAGCTAC	ACTGGTGCAG	CAACGTCCCC	240
GACATCTTCA	TCATCAACCT	CTCTGTGGTG	GATCTGCTCT	TOCTGCTGGG	CATGCTTTTC	300
ATGATCCACC	AGCTCATGGG	GAAACGGGTC	TGGCACTTTG	GGGAAACCAT	GTGCAOCTC	360
ATCAGAGCCA	TGGACGCCAA	CAGTCAGTTC	ACTAGCAOCT	ACATCCTGAC	TGCCATGACC	420
ATTGACCGCT	ACTTGGCCAC	CGTCCACCCC	ATCTCCTCCA	CCAAGTTCCG	GAAGCCCTCC	480
ATGGCCACCC	TGGTGATCTG	CCTCCTGTGG	GCGCTCTCT	TCATCAGTAT	CACCCCTGTG	540
TGGCTCTACG	CCAGGCTCAT	TCCCTTCCCA	GGGGTGCTG	TGGGCTGTGG	CATCCGCTG	600
CCAAACCCGG	ACACTGACCT	CTACTGGTTC	ACTCTGTACC	AGTTTTTCT	GGCCTTTGCC	660
CTTCGTTTG	TGGTCATTAC	CGCCGCATAC	GTGAAAATAC	TACAGCGCAT	GACGTCTTCG	720
GTGGCCCCAG	CCTCCCAACG	CAGCATCCGG	CTTCGGACAA	AGAGGGTGAC	CCGCAOCCCC	780
ATTGCCATCT	GTCTGGTCTT	CTTTGTGTGC	TGGGCACCC	ACTATGTGCT	GCAGCTGACC	840
CAGCTGTCCA	TCAGCCGCCC	GAOCTCAGC	TTTGTCTACT	TGTACAACGC	GGCCATCAGC	900
TTGGGCTATG	CTAACAGCTG	CCTGAACCCC	TTTGTGTACA	TAGTGTCTG	TGAGACCTTT	960
CGAAACCGCT	TGGTGTGTGC	AGTGAAGCCT	GCAGCCAGG	GGCAGCTCCG	CACGGTCAGC	1020
AACGCTCAGA	CAGCTGATGA	GGAGAGGACA	GAAAGCAAAG	GCAOCTGAAC	TAGT	1074

<;210>; 5
 <;211>; 262
 <;212>; RNA
 <;213>; Rat
 <;400>; 5

GCGAAUUGGG	UACCGGGCCC	CCCCUGAGG	UCGACGGUUA	CGAUAAGCUU	GAUAUCGAAU	60
UCCUGCAGCC	CGGGGGAUCC	GCOCACUAGU	UCAGGUGCCU	UUGCJUUCUG	UCCUCUCCUC	120
AUCAGCUGUC	UGAGCGUUGC	UGACCGUGCG	GAGCUGCCCC	UGGGCUGCAG	GCUUCACUGA	180
CAACACCAAG	CGUUUUCGAA	AGGUCUCACA	GAGCACUAUG	UACACAAAGG	GGUUCAGGCA	240
GCUGUUAGCA	UAGCCCAAGC	UG				262

<;210>; 6
 <;211>; 18
 <;212>; DNA
 <;213>; Artificial Sequence
 <;220>;
 <;223>;
 <;400>; 6

CAACAGCTGC	CTCAACCC	18
------------	----------	----

<;210>; 7
 <;211>; 18
 <;212>; DNA
 <;213>; Artificial Sequence
 <;220>;
 <;223>;
 <;400>; 7

CCTGGTGATC	TGCCTOCT	18
------------	----------	----

<;210>; 8
 <;211>; 1275
 <;212>; DNA

<;213>; Human

<;400>; 8

```
TAGGTGATGT CAGTGGGAGC CATGAAGAAG GGAGTGGGGA GGGCAGTTGG GCTTGGAGGC 60
GGCAGCGGCT GCCAGGCTAC GGAGGAAGAC CCCCTTCCCA ACTGCGGGGC TTGCGCTCCG 120
GGACAAGGTG GCAGGCGCTG GAGGCTGCGG CAGCCTGCGT GGGTGGAGGG GAGCTCAGCT 180
CGGTTGTGGG AGCAGGCGAC CGGCACTGGC TGGATGGACC TGAAGCCTC GCTGCTGCCC 240
ACTGGTCCCA ACGCCAGCAA CACCTCTGAT GGGCCCGATA AOCTCACTTC GGCAGGATCA 300
CCTCTCGCA CGGGGAGCAT CTCTACATC AACATCATCA TGCCTTCGGT GTTCGGCACC 360
ATCTGCCTCC TGGGCATCAT CGGGAATCC ACGGTCATCT TCGCGTCTGT GAAGAAGTCC 420
AAGCTGCACT GGTGCAACAA CGTCCCGAC ATCTTCATCA TCAACCTCTC GGTAGTAGAT 480
CTCCTCTTTC TCCTGGGCAT GGCCTTCATG ATCCACCAGC TCATGGGCAA TGGGGTGTGG 540
CACTTTGGGG AGACCATGTG CACCTCATC ACGGCCATGG ATGCCAATAG TCAGTTCAAC 600
AGCACTACA TCCTGACCGC CATGGCCATT GACCGCTACC TGGCCACTGT CACCCCATC 660
TCTTCCACGA AGTTCCGAA GCGCTCTGTG GCCACCTGG TGATCTGCCT OCTGTGGGCC 720
CTCTCCTTCA TCAGCATCAC CCCTGTGTGG CTGTATGCCA GACTCATCCC CTGCCAGGA 780
GGTGCAGTGG GCTGCGGCAT ACGCTGCCC AACCCAGACA CTGACCTCTA CTGTTCAAC 840
CTGTACCAGT TTTTCTGGC CTTTGCCCTG CCTTTTGTGG TCATCACAGC GGCATACGTG 900
AGGATCTGCG AGCGCATGAC GTCTCAGTG GCGCCCGCCT CCCAGGCGAG CATCCGGCTG 960
CGGACAAAGA GGGTGACCGG CACAGCCATC GCCATCTGTC TGGTCTTCTT TGTGTGCTGG 1020
GCACCTACT ATGTGCTACA GCTGACCCAG TTGTCCATCA GCGGCCGAC OCTCACCTTT 1080
GTCTACTTAT ACAATGCGG CATCAGCTTG GGCTATGCCA ACAGCTGCCT CAACCCCTTT 1140
GTGTACATCG TGCTCTGTGA GACGTTCCG AAACGCTTGG TCCTGTGGT GAAGCCTGCA 1200
GCCCAGGGG AGCTTCGGC TGTCAGCAAC GCTCAGACGG CTGACGAGGA GAGGACAGAA 1260
AGCAAAGGCA CCTGA 1275
```

<;210>; 9

<;211>; 422

<;212>; PRT

<;213>; Human

<;400>; 9

```
MeT Ser Val Gly Ala MeT Lys Lys Gly Val Gly Arg Ala Val Gly Leu
1           5           10          15
Gly Gly Gly Ser Gly Cys Gln Ala Thr Glu Glu Asp Pro Leu Pro Asn
          20          25          30
Cys Gly Ala Cys Ala Pro Gly Gln Gly Gly Arg Arg Trp Arg Leu Pro
          35          40          45
Gln Pro Ala Trp Val Glu Gly Ser Ser Ala Arg Leu Trp Glu Gln Ala
          50          55          60
Thr Gly Thr Gly Trp MeT Asp Leu Glu Ala Ser Leu Leu Pro Thr Gly
65          70          75          80
Pro Asn Ala Ser Asn Thr Ser Asp Gly Pro Asp Asn Leu Thr Ser Ala
          85          90          95
Gly Ser Pro Pro Arg Thr Gly Ser Ile Ser Tyr Ile Asn Ile Ile MeT
          100         105         110
Pro Ser Val Phe Gly Thr Ile Cys Leu Leu Gly Ile Ile Gly Asn Ser
          115         120         125
Thr Val Ile Phe Ala Val Val Lys Lys Ser Lys Leu His Trp Cys Asn
          130         135         140
Asn Val Pro Asp Ile Phe Ile Ile Asn Leu Ser Val Val Asp Leu Leu
145         150         155         160
Phe Leu Leu Gly MeT Pro Phe MeT Ile His Gln Leu MeT Gly Asn Gly
```

	165	170	175
Val Trp His Phe Gly Glu Thr Met Cys Thr Leu Ile Thr Ala Met Asp			
	180	185	190
Ala Asn Ser Gln Phe Thr Ser Thr Tyr Ile Leu Thr Ala Met Ala Ile			
	195	200	205
Asp Arg Tyr Leu Ala Thr Val His Pro Ile Ser Ser Thr Lys Phe Arg			
	210	215	220
Lys Pro Ser Val Ala Thr Leu Val Ile Cys Leu Leu Trp Ala Leu Ser			
225	230	235	240
Phe Ile Ser Ile Thr Pro Val Trp Leu Tyr Ala Arg Leu Ile Pro Phe			
	245	250	255
Pro Gly Gly Ala Val Gly Cys Gly Ile Arg Leu Pro Asn Pro Asp Thr			
	260	265	270
Asp Leu Tyr Trp Phe Thr Leu Tyr Gln Phe Phe Leu Ala Phe Ala Leu			
	275	280	285
Pro Phe Val Val Ile Thr Ala Ala Tyr Val Arg Ile Leu Gln Arg Met			
	290	295	300
Thr Ser Ser Val Ala Pro Ala Ser Gln Arg Ser Ile Arg Leu Arg Thr			
305	310	315	320
Lys Arg Val Thr Arg Thr Ala Ile Ala Ile Cys Leu Val Phe Phe Val			
	325	330	335
Cys Trp Ala Pro Tyr Tyr Val Leu Gln Leu Thr Gln Leu Ser Ile Ser			
	340	345	350
Arg Pro Thr Leu Thr Phe Val Tyr Leu Tyr Asn Ala Ala Ile Ser Leu			
	355	360	365
Gly Tyr Ala Asn Ser Cys Leu Asn Pro Phe Val Tyr Ile Val Leu Cys			
	370	375	380
Glu Thr Phe Arg Lys Arg Leu Val Leu Ser Val Lys Pro Ala Ala Gln			
385	390	395	400
Gly Gln Leu Arg Ala Val Ser Asn Ala Gln Thr Ala Asp Glu Glu Arg			
	405	410	415
Thr Glu Ser Lys Gly Thr			
	420		

<210>: 10

<211>: 31

<212>: DNA

<213>: Artificial Sequence

<220>:

<223>:

<400>: 10

GTGACaTGG aCCTGGaaGC CTCGCTGCTG C 31

<210>: 11

<211>: 31

<212>: DNA

<213>: Artificial Sequence

<220>:

<223>:

<400>: 11

ACTAGTTCAG GTGCCTTTGC TTTCTGTCT C 31

<210>: 12

```

<;211>; 33
<;212>; DNA
<;213>; Artificial Sequence
<;220>;
<;223>;
<;400>; 12
AGTCGACATG TCAGTGGGAG CCATGAAGAA GGG      33
<;210>; 13
<;211>; 33
<;212>; DNA
<;213>; Artificial Sequence
<;220>;
<;223>;
<;400>; 13
AACTAGTTCA GGTGCCTTTG CTTTCTGTCC TCT      33
<;210>; 14
<;211>; 1074
<;212>; DNA
<;213>; Human
<;400>; 14
GTCGACATGG ACCTGGAAGC CTCGCTGCTG CCCACTGGTC CCAACGCCAG CAACACCTCT 60
GATGGCCCCG ATAACCTCAC TTCGGCAGGA TCACCTCCTC GCACGGGGAG CATCTCCTAC 120
ATCAACATCA TCATGCCTTC GGTGTTCCGC ACCATCTGCC TCCTGGGCAT CATCGGGAAC 180
TCCACGGTCA TCTTCGCGGT CGTGAAGAAG TCCAAGCTGC ACTGGTGCAA CAACGTCCCC 240
GACATCTTCA TCATCAACCT CTCGGTAGTA GATCTCCTCT TTCTCCTGGG CATGCCCTTC 300
ATGATCCACC AGCTCATGGG CAATGGGGTG TGGCACTTTG GGGAGACEAT GTGCAOCTC 360
ATCAGCGCCA TGGATGCCAA TAGTCAGTTC ACCAGCACT ACATCCTGAC CGCATGGCC 420
ATTGACCGCT ACCTGGCCAC TGTCCACCCC ATCTCTTCCA CGAAGTTCCG GAAGCCCTCT 480
GTGGCCACCC TGGTGATCTG CCTCCTGTGG GCCCTCTCCT TCATCAGCAT CACCCCTGTG 540
TGGCTGTATG CCAGACTCAT CCGCTTCCCA GGAGGTGCAG TGGGCTGCCG CATAAGCCTG 600
CCCAACCCAG AACTGACCT CTA CTGCTTC ACCCTGTACC AGTTTTCCT GGCCCTTGCC 660
CTGCCCTTTG TGGTCATCAC AGCCGCATAC GTGAGGATCC TGCAGCCAT GACGTCCTCA 720
GTGGCCCCCG CCTCCAGCG CAGCATCCGG CTGCGGACAA AGAGGGTGAC CCGCACAGCC 780
ATCGCCATCT GTCTGGTCTT CTTTGTGTGC TGGGCACCC ACTATGTGCT ACAGCTGACC 840
CAGTTGTCCA TCAGCCGCCC GACCCTCACC TTTGTCTACT TATACAATGC GGCCATCAGC 900
TTGGGCTATG CCAACAGCTG CCTCAACCCC TTTGTGTACA TCGTGCTCTG TGAGACGTTT 960
CGCAAAAGCT TGGTCTGTC GGTGAAGCCT GCAGCCAGG GGCAGCTTCG CGCTGTGAGC 1020
AACGCTCAGA CGGCTGACGA GGAGAGGACA GAAAGCAAAG GCACCTGAAC TAGT      1074
<;210>; 15
<;211>; 1283
<;212>; DNA
<;213>; Human
<;400>; 15
AGTCGACATG TCAGTGGGAG CCATGAAGAA GGGAGTGGGG AGGGCAGTTG GGCTTGGAGG 60
CGGCAGCGGC TGCCAGGCTA CGGAGGAAGA CCCCCTTCCC AACTCGGGG CTTGCGCTCC 120
GGGACAAGGT GGCAGGCGCT GGAGGCTGCC GCAGCCTGCG TGGGTGGAGG GGAGCTCAGC 180
TCGGTTGTGG GAGCAGGCGA CCGGCACTGG CTGGATGGAC CTGGAAGCCT CGCTGCTGCC 240
CACTGGTCCC AACGCCAGCA ACACCTCTGA TGGCCCCGAT AACCTCACTT CCGCAGGATC 300
ACCTCCTCGC ACGGGGAGCA TCTCTACAT CAACATCATC ATGCCCTCGG TGTTCCGCAC 360
CATCTGCCTC CTGGGCATCA TCGGGAACCT CACGGTCATC TTCGCGGTGG TGAAGAAGTC 420

```

CAAGCTGCAC TGGTGAACA AGTCCCCGA CATCTTCATC ATCAAOCCTCT CGGTAGTAGA 480
 TCTOCTCTTT CTCTGGGCA TGCCCTTCAT GATCCACCAG CTCATGGGCA ATGGGGTGTG 540
 GCACTTTGGG GAGACCATGT GCACCTCAT CAOGGOCATG GATGCCAATA GTCAGTTCAC 600
 CAGCACCTAC ATCTGACCG CCATGGCCAT TGACCGCTAC CTGGCCACTG TCCACCCCAT 660
 CTCTTCCAG AAGTTCCGA AGCCCTCTGT GGCCACCTG GTGATCTGCC TCTGTGGGC 720
 OCTCTOCTTC ATCAGCATCA CCGCTGTGTG GCTGTATGCC AGACTCATCC CCTTCCAGG 780
 AGGTGCAGTG GGCTGCGGA TAGGCTGCC CAACCCAGAC ACTGACCTCT ACTGGTTCAC 840
 OCTGTACCAG TTTTCTGTG CCTTTGCCCT GCTTTTGTG GTCATCACAG CCGCATACT 900
 GAGGATCTTG CAGGCGATGA CGTCTCAGT GGCCCCGGC TCCAGGGCA GCATCCGGCT 960
 GCGACAAAG AGGGTGACC GCACAGCCAT CGCATCTGT CTGGTCTTCT TTGTGTCTG 1020
 GGCACCTAC TATGTCTAC AGCTGACCA GTTGTCCATC AGCCGGCCGA CCTCACCTT 1080
 TGTCTACTTA TACAATGCG CCATCAGCTT GGGCTATGCC AACAGCTGCC TCAACCCCTT 1140
 TGTGTATATC GTGCTCTGT AGACGTTCC CAAACGCTT GTCTGTCCG TGAAGCCTGC 1200
 AGCCAGGGG CAGCTTCCG CTGTACGAA CGCTCAGAG GCTGACGAG AGAGGACAGA 1260
 AAGCAAAGG ACCTGAAC TA GTT 1 2

8 3

<2 1 0> 1 6

<2 1 1> 4 2 0

<2 1 2> RNA

<2 1 3> Human

<4 0 0> 1 6

CAAAAGCUGG AGCUCCACCG CGGUGGCGGC CGC
 UCUAGCC CACUAGUUA GGUGCCUUUG 6 0
 CUUUCUGUCC UCUCUUGUC AGCCGUCUGA GCG
 UUGCUGA CAGCGCGAAG CUGCCCCUGG 1 2 0
 GCUGCAGGCU UCACCGACAG GACCAAGCGU UUG
 CGGAACG UCUCACAGAG CACGAUGUAC 1 8 0
 ACAAAGGGGU UGAGGCAGCU GUUGGCAUAG CCC
 AAGCUGA UGGCCGCAUU GUAUAAGUAG 2 4 0
 ACAAAGGUGA GGGUCGGGCG GCUGAUGGAC AAC
 UGGGUCA GCUGUAGCAC AUAGUAGGGU 3 0 0
 GCCCAGCACA CAAAGAAGAC CAGACAGAUG GCG
 AUGGCUG UGCGGGUCAC CCUCUUUGUC 3 6 0
 CGCAGCCGGA UGCUGCGCUG GGAGGCGGGG GCC
 ACUGAGG ACGUCAUGCG CUGCAGGAUC 4 2 0

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 9/10	1 0 1	A 6 1 P 9/10	1 0 1
19/02		19/02	
C 0 7 D 401/12		C 0 7 D 401/12	
401/14		401/14	

Fターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB08 CC19 CC23
DD10 EE01
4C076 CC21 CC30 CC42
4C086 AA01 AA02 AA03 BC38 GA07
MA01 NA14 NA15 ZA45 ZA70
ZA96 ZC03 ZC35 ZC54